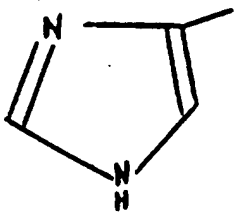
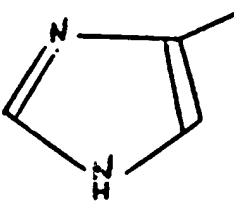




DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 233/64, 409/12, 401/12, 405/12, 411/12, 413/12, A61K 31/415, G01N 33/567</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 96/29315 (43) Date de publication internationale: 26 septembre 1996 (26.09.96)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00432 (22) Date de dépôt international: 21 mars 1996 (21.03.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/03267 21 mars 1995 (21.03.95) FR (71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris Cédex 13 (FR). SOCIÉTÉ CIVILE BIOPROJET [FR/FR]; 30, rue des Francs-Bourgeois, F-75003 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): SCHWARTZ, Jean-Charles [FR/FR]; 9, villa Seurat, F-75014 Paris (FR). ARRANG, Jean-Michel [FR/FR]; 11, résidence du Château-de-Courcelles, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). GARBARG, Monique [FR/FR]; 26, boulevard Gouvion-Saint-Cyr, F-75017 Paris (FR). QUEMENER, Agnès [FR/FR]; 11, rue de Reims, F-75013 Paris (FR). LECOMTE, Jeanne-Marie [FR/FR]; 30, rue des Francs-Bourgeois, F-75003 Paris (FR). LIGNEAU, Xavier [FR/FR]; 10, rue des Tanneries, F-75013 Paris (FR). SCHUNACK, Walter, G. [DE/DE]; Spanische Alle 95, D-14129 Berlin (DE). STARK, Holger</p>		<p>[DE/DE]; Lothar-Bucher-Strasse 19, D-12157 Berlin (DE). PURAND, Katja [DE/DE]; Frobenstrasse 22, D-12249 Berlin (DE). HÜLS, Annette [DE/DE]; Markelstrasse 57, D-12163 Berlin (DE). REIDEMEISTER, Sybille [DE/DE]; Berner Strasse, D-12205 Berlin (DE). ATHMANI, Salah [DZ/GB]; 6 Johnstone Drive, 1/2, Rutherglen, Glasgow GY3 2PS (GB). GANELLIN, Charon, Robin [GB/GB]; Kinwood, Briary Wood End, Welwyn, Hertfordshire AL6 0TD (GB). PELLOUX-LEON, Nadia [FR/FR]; 18, avenue de la Plaine-Fleurie, F-38240 Meylan (FR). TERTIUX, Wasył [GB/GB]; 81 The Commons, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 4RZ (GB). KRAUSE, Michael, C., O. [DE/DE]; Prinzregentenstrasse 1a, D-10717 Berlin (DE). BASSEM, Sadek [-/DE]; Sedanstrasse 27, D-12167 Berlin (DE). (74) Mandataire: BERNASCONI, Jean; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR). (81) Etats désignés: CA, JP, MX, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</p>
<p>(54) Title: IMIDAZOLE DERIVATIVES AS HISTAMINE RECEPTOR H₃ (ANT)AGONISTS (54) Titre: DERIVES D'IMIDAZOLE (ANT)AGONISTES DU RECEPTEUR H₃ DE L'HISTAMINE (57) Abstract Novel imidazole derivatives as histamine receptor H₃ antagonists and/or agonists, preparation thereof and therapeutical uses thereof. Chemical compounds for use as histamine receptor H₃ agonists, partial agonists or antagonists, having general formula (Ia) or (Ib), the use thereof for making drugs, and methods for revealing the agonist, partial agonist or antagonist activity of such compounds in vivo, are disclosed. (57) Abrégé Nouveaux dérivés de l'imidazole antagonistes et/ou agonistes du récepteur H₃ de l'histamine, leur préparation et leurs applications thérapeutiques. Composés chimiques agonistes, agonistes partiels ou antagonistes des récepteurs H₃ de l'histamine répondant à la formule générale (Ia) ou (Ib), leur utilisation pour la fabrication de médicaments et procédés de mise en évidence in vivo de l'effet agoniste, agoniste partiel ou antagoniste de tels composés.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p>(Ia)</p> </div> <div style="text-align: left;"> <p>(CHAIN A)-X-(CHAIN B)-Y (Chaîne A)-X-(chaîne B)-Y</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p>(Ib)</p> </div> <div style="text-align: left;"> <p>(CHAIN A)-X-Y (Chaîne A)-X-Y</p> </div> </div>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

5

10

DERIVES D'IMIDAZOLE (ANT)AGONISTES DU RECEPTEUR H₃ DE L'HISTAMINE

15 La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'imidazole, leur préparation ainsi que leurs applications thérapeutiques en tant que composés chimiques antagonistes, agonistes ou agonistes partiels des récepteurs H₃ de l'histamine.

20 L'histamine, de façon connue, base aminée dérivant de l'histidine par décarboxylation, provoque chez l'homme et chez l'animal, la contraction des muscles lisses, une hypotension secondaire et des phénomènes analogues au choc anaphylactique (oedème, urticaire...).

25 L'histamine est également un médiateur chimique libéré par certaines cellules histaminergiques.

On comprend donc aisément l'intérêt qui existe, notamment dans le domaine médical, à pouvoir contrôler la libération d'histamine notamment en cas de maladie.

30 Cet effet peut être obtenu par stimulation des récepteurs H₃ (autorécepteurs présynaptiques) alors que le blocage de ces derniers induit, au contraire, une augmentation de libération d'histamine, notamment au niveau des neurones histaminiques cérébraux (Nature, 1983, 302:832).
35 Par ailleurs, il est apparu plus récemment que les récep-

teurs H_3 ont également un rôle d'hétérorécepteurs présynaptiques et, qu'à ce titre, ils contrôlent, par exemple, la libération de peptides proinflammatoires dans certains tissus ; leur stimulation par des agonistes H_3 va permettre de réaliser des effets anti-inflammatoires, anti-asthmatiques, anti-migraineux et de lutter contre les glaucomes, les problèmes liés au sommeil, la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie, la dépression, l'hypertension, les dysfonctionnements d'ordre sexuel, etc...

Les récepteurs H_3 ont été définis pharmacologiquement en évaluant l'effet de leur stimulation sur la libération d'histamine endogène à partir de coupes de cerveau de rat (Nature 1987, 327: 117-123). En outre, d'autres modèles d'études des effecteurs du récepteur H_3 ont été proposés depuis lors (Physiol. Rev. 1991, 71: 1-51) mais tous ces modèles ne permettent pas aisément de mettre en évidence l'effet d'agonistes partiels de faible activité intrinsèque, ces derniers pouvant aisément être pris pour des antagonistes. Or, ces agonistes partiels peuvent être employés comme médicaments pour des indications semblables à celles des agonistes purs et non pour des indications auxquelles sont réservés les antagonistes. Il est donc extrêmement important pour les applications de faire cette distinction à une phase pré-clinique.

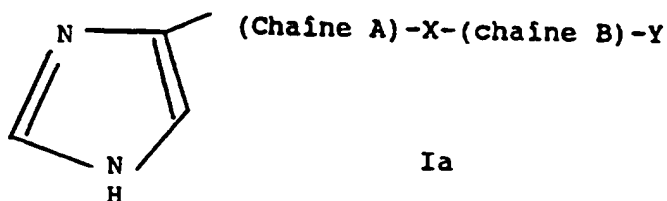
Par ailleurs, la demande de brevet WO 93/14070 décrit des composés de l'imidazole présentant des propriétés antagonistes des récepteurs H_3 de l'histamine, contrôlant la libération et la synthèse de l'histamine.

La présente invention se propose de sélectionner, dans la famille des composés de l'imidazole décrite dans ladite demande de brevet WO 93/14070, des groupes de composés ou des composés remarquables par leur activité élevée sur les récepteurs H_3 de l'histamine, tout en étant généralement particulièrement bien adaptés, par leurs

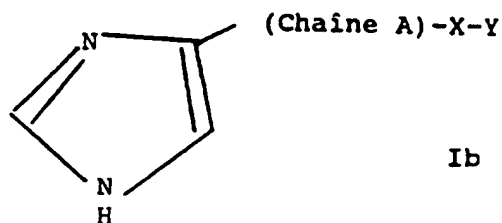
propriétés pharmacologiques, à la préparation de médicaments.

Par ailleurs, les inventeurs de la présente invention ont mis au point un essai biologique sensible permettant de différencier clairement un agoniste présentant une faible activité intrinsèque d'un antagoniste pur. Ils ont, de ce fait, identifié, parmi des composés que leur structure chimique et leur essai traditionnel laissaient prévoir être, des antagonistes, des agonistes partiels à forte activité biologique in vivo. Ils ont aussi synthétisé des dérivés de l'imidazole ayant une activité antagoniste H_3 , notamment in vivo, plus forte que celle des composés connus jusqu'alors, ce qui est de nature à diminuer les effets toxiques ou même secondaires aux doses thérapeutiques et à faciliter de cette manière leur emploi clinique.

La présente invention concerne donc des composés chimiques agonistes, agonistes partiels ou antagonistes des récepteurs H_3 de l'histamine répondant à la formule générale :



ou



dans laquelle :

- la chaîne A représente un groupement alkyle droit, ramifié ou insaturé $-(CH_2)_n-$ où n est un nombre entier

- pouvant varier entre 1 et 8 et de préférence entre 1 et 4 ; un groupement alcène droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 4 atomes de carbone ; un groupement alcyne droit ou ramifié
- 5 comprenant de 1 à 4 atomes de carbone ;
- le groupement X représente -CONH- ; -CON(alkyle)- ; -CON(alcène)- ; -OCO- ; -OCSNH- ; -CH₂- ; -O- ; -OCH₂CO- ; -S- ; -CO- ; -CS- ; amine ; alcène ;
 - la chaîne B représente un alkyle inférieur droit,
 - 10 ramifié ou insaturé comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 5 atomes de carbone ;
 - (CH₂)_n(hétéroatome)- où l'hétéroatome est de préférence un atome de soufre ou d'oxygène ; n étant un nombre entier pouvant varier entre 0 et 5, de préférence
 - 15 entre 0 et 4 ;
 - le groupement Y représente un groupement phényle non substitué, mono ou polysubstitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, OCF₃, CHO, CF₃, SO₂N(alkyl)₂,
 - 20 SO₂N(CH₃)₂, NO₂, S(alkyl), S(aryl), SCH₂(phényle), un alcène droit ou ramifié, un alcyne droit ou ramifié, éventuellement substitué par un radical trialkylsilyle, -O(alkyl), -O(aryl), -CH₂CN, une cétone, un aldéhyde, une sulfone, un acétal, un alcool,
 - 25 un alkyle inférieur, -CH=CH-CHO, -C(alkyl)=N-OH, -C(alkyl)=N-O(alkyl) et autres dérivés cétoniques, -CH=NOH, -CH=NO(alkyl), et autres dérivés aldéhydes, -C(alkyl)=NH-NH-CONH₂, un groupement O-phényle ou -OCH₂-(phényle), -C(cycloalkyl)=NOH, -C(cycloalkyl)=N-O(alkyl),
 - 30 un hétérocycle éventuellement substitué ;
 - un hétérocycle comprenant un hétéroatome de soufre ; un cycloalkyle ; un groupement bicyclique et de préférence un groupement norbornyle ; un cycle phényle accolé à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ou à
 - 35 un carbocycle ou un hétérocycle portant une fonction

cétone ; un alkyle inférieur droit ou ramifié
comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; un alcyne droit
ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de
préférence 1 à 5 atomes de carbone ; un alkyle linéaire
5 ou ramifié, mono ou polyphénylique où les groupements
phényles sont soit non substitués soit mono ou
polysubstitués ; une phénylalkylcétone où le groupement
alkyle est ramifié ou non, ou cyclique ; une
benzophénone substituée ou non ; un phénylalcool
10 substitué ou non, droit ou ramifié ou cyclique ; un
alcène droit ou ramifié ; un groupement pipéridyle ;
un groupement phénylcycloalkyle ; un groupement
polycyclique, notamment un groupement fluorényle, un
groupement naphthyle ou polyhydronaphthyle, ou un
15 groupement indanyle ; un groupement phénol ; une
cétone ou dérivé cétonique ; un groupement diphenyle ;
un groupement phénoxyphényle ; un groupement benzy-
loxyphényle ;
ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,
20 leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures cris-
tallines polymorphiques et les formes tautomères de ces
composés.

L'activité antagoniste, agoniste ou agoniste partiel
de ces composés peut être facilement vérifiée par des
25 procédés d'essai biologique, notamment ceux définis dans
la présente invention.

L'invention a également pour objet, à titre de compo-
sés nouveaux, ceux des composés des formules Ia et Ib,
non connus de l'art antérieur, y compris de la demande de
30 brevet WO 93/14070.

Selon l'invention, par groupement X représentant une
amine, on entend une amine secondaire ou tertiaire.

Les groupements alkyle, alcène, alcyne, cétone, aldé-
hyde, cycloalkyle, S-alkyle, O-alkyle, phénylalcool et
35 phénylcycloalkyle, ci-dessus mentionnés ainsi que dans le

reste de la description et les revendications du présent brevet, comprennent de 1 à 8 atomes de carbone, et de préférence 1 à 5.

De la même façon, on entend par dérivés cétoniques tout groupement oxime, alkyloxime, hydrazone, acétale, 5 aminal, cétal, thione, carbazone, semicarbazone et les analogues thio de ces dérivés.

De même, par groupements phényles et/ou benzophénone mono ou polysubstitués, on entend que ces groupements 10 sont substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, OCF_3 , CHO , CF_3 , $\text{SO}_2\text{N(alkyl)}_2$, $\text{SO}_2\text{N(CH}_3)_2$, NO_2 , S(alkyl) , S(aryl) , $\text{SCH}_2(\text{phényl})$, un alcène droit ou ramifié, un alcyne droit ou ramifié éventuellement 15 substitué par un radical trialkylsilyle, $-\text{O(alkyl)}$, $-\text{O(aryl)}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, une cétone, un aldéhyde, une sulfone, un acétal, un alcool, un alkyle inférieur, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$, $-\text{C(alkyl)}=\text{N}-\text{OH}$, $-\text{C(alkyl)}=\text{N}-\text{O(alkyl)}$ et autres dérivés cétoniques, $-\text{CH}=\text{NOH}$, $-\text{CH}=\text{NO(alkyl)}$, et autres dérivés 20 aldéhydes, $-\text{C(alkyl)}=\text{NH}-\text{NH}-\text{CONH}_2$, un groupement O-phényl ou $-\text{OCH}_2(\text{phényl})$, $-\text{C(cycloalkyl)}=\text{NOH}$, $-\text{C(cycloalkyl)}\text{N}-\text{O(alkyl)}$, un hétérocycle éventuellement substitué ;

Le substituant cétone est choisi de préférence parmi une cétone aliphatique à chaîne linéaire ou ramifiée, la- 25 dite chaîne pouvant comprendre de 1 à 8 atomes de carbone et porter éventuellement un groupe hydroxy; une cycloalkylcétone, une arylalkylcétone ou arylalkénylcétone où le groupe aryle est non-substitué ou mono- ou polysubstitué, ou une hétéroarylcétone où le motif hétéroaryle est de 30 préférence monocyclique.

Le substituant acétal consiste de préférence en un acétal aliphatique comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et portant éventuellement un radical hydroxy.

Par groupement Y représentant une cétone, on entend 35 notamment une cétone substituée par un groupe alkyle ou

aryle, ces groupes pouvant être substitués ou non substitués.

Quant aux hétérocycles, ils comprennent de 1 à 3 hétéroatomes, de préférence des atomes de soufre, d'oxygène ou d'azote.

Le substituant hétérocycle est choisi de préférence parmi un oxadiazole ou un imidazole.

La présente invention concerne également les sels d'addition que forment les composés de formule Ia et Ib avec des acides pharmaceutiquement acceptables. Les sels pharmaceutiquement acceptables comprennent les sels non toxiques d'acides minéraux ou organiques tels que le chlorhydrate, le bromhydrate ou le maléate.

La présente invention englobe également les hydrates des composés de formule Ia ou Ib, les sels hydratés de ces composés et les structures cristallines polymorphiques. Il faut, par ailleurs, noter que la structure des composés conformes à l'invention, telle qu'elle est illustrée par les formules Ia et Ib ne représente que l'une des formes tautomères possibles de ces composés et que ceux-ci peuvent se présenter sous d'autres formes tautomères. La présente invention englobe donc également toutes les formes tautomères possibles des composés en question, que ces tautomères se présentent sous forme isolée ou sous forme de mélanges.

Les composés de formule Ia ou Ib peuvent exister sous une ou plusieurs formes d'isomères selon le nombre de centres asymétriques de la molécule. L'invention concerne donc aussi bien tous les isomères optiques que leurs mélanges racémiques et les diastéréoisomères correspondants. La séparation des diastéréoisomères et/ou des isomères optiques peut s'effectuer selon des méthodes connues en soi.

Un groupe de composés préférés selon la présente invention est le groupe formé par les composés chimiques

dans lesquels la chaîne A est un groupement $(CH_2)_3$; X est un groupement O ou OCONH ; la chaîne B est un groupement $(CH_2)_n$ où $n = 0, 2$ ou 3 ; et Y est un groupement cyclopentyle, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(Phényl)_2$, $-C(CH_3)_3$ ou
5 un groupement phényle : p-substitué par $-COC_3H_7$,
 $-OCH_3$, $-CO(cyclopropyl)$, $-C(CH_3)=N-OH$, $-C(cyclopropyl)=NOH$, $-C(CH_3)=NOCH_3$ ou $-C(cyclopropyl)=N-OCH_3$, ou m-substitué par $-COCH_3$ ou $-CF_3$.

Un groupe de composés préférés selon l'invention est
10 formé par les composés chimiques répondant à la formule (Ib) dans laquelle Y représente un groupe phényle mono ou polysubstitué.

La présente invention concerne également des composés chimiques agonistes ou agonistes partiels des récepteurs
15 H_3 de l'histamine et répondant à la formule générale (Ib) dans laquelle :

- A représente $-(CH_2)_n-$ où n est un nombre entier pouvant varier entre 1 et 8, de préférence entre 2 et 4 ou $-CH_2CH(CH_3)-$;
- 20 - X représente un atome d'oxygène ; de soufre ou $-OCONH-$; amine ;
- Y représente un alkyle inférieur ramifié ou droit éventuellement mono ou polyphénylique ; un radical aryle comme le groupement phényle substitué par un
25 alkyle inférieur, CF_3 , NO_2 , OCF_3 , un alcool, un aldéhyde, une cétone, $-C(akyl)=N-OH$;

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures cristallines polymorphiques et les formes tautomères de ces
30 composés.

De tels composés peuvent être utilisés en vue de la fabrication d'un médicament agissant comme agoniste ou agoniste partiel des récepteurs H_3 , permettant de par son action d'inhiber la synthèse et/ou la libération de
35 l'histamine ou d'autres neurotransmetteurs tels que neu-

ropeptides ou noradrénaline dans les tissus humains ou animaux.

Les composés agonistes partiels présentent un intérêt particulier en ce qu'ils assurent une normalisation des transmissions sans activation maximale ou blocage complet du récepteur H_3 comme le font respectivement les agonistes complets et les antagonistes.

Lesdits composés peuvent également être utilisés sous forme de composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un tel composé chimique (ou de plusieurs combinés ou non), dans un excipient pharmaceutiquement acceptable, destinée à une action agoniste ou agoniste partielle sur lesdits récepteurs de l'histamine.

Un groupe de composés agonistes ou agonistes partiels préférés selon la présente invention est le groupe formé par les composés chimiques dans lesquels : la chaîne A est un groupement $(CH_2)_n$ où $n = 2, 3$ ou 4 ; X est un groupement O, S ou $CONH$; et Y est un groupement $-C(CH_3)_3$, $-CH(\text{phényl})_2$ ou un groupement phényle m-substitué par un groupement $-COCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ ou $-CH(CH_3)_2$.

Parmi ceux-ci, des composés agonistes partiels préférés selon la présente invention correspondent notamment aux exemples 1, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 110, 111, 154 et 157 décrits ci-après dans la présente description.

Le composé de l'exemple 6 est particulièrement préféré.

Un autre groupe de composés agonistes ou agonistes partiels préférés selon la présente invention est le groupe formé par les composés de formules (Ib) dans laquelle A est $-(CH_2)_3-$, X est un groupe amine et Y représente un groupe phényle substitué en particulier méta-substitué, de préférence par un groupe CF_3 , $COCH_3$ ou

C₂H₅.

Parmi ceux-ci, des composés agonistes préférés correspondent notamment aux exemples 154 et 156, le composé de l'exemple 154 étant particulièrement préféré.

5 La présente invention a également pour objet des composés chimiques antagonistes des récepteurs H₃ de l'histamine répondant à la formule générale (Ia) ou (Ib) dans laquelle :

- la chaîne A représente un groupement alkyle droit
10 -(CH₂)_n- où n est un nombre entier pouvant varier entre 1 et 8 de préférence entre 1 et 4 ; un groupement alcène droit comprenant de 1 à 4 atomes de carbone.
- le groupement X représente -CONH- ; -CON
(alkyle)- ; -CON(alcène)- ; -OCO- ; -OCSNH- ; -CH₂- ;
15 -O- ; -OCH₂CO- ; -CO- ; -S- ; amine ; alcène ;
- la chaîne B représente un alkyle inférieur droit, ramifié, comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; -(CH₂)_n(hétéroatome)-, où l'hétéroatome est de préférence un atome d'oxygène ou de soufre (où n est un
20 nombre entier pouvant varier entre 0 et 4)
- le groupement Y représente un groupement phényle non substitué, mono ou polysubstitué par un ou plusieurs substituant, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, un alkyl linéaire ou ramifié,
25 CF₃, SO₂N(alkyl)₂, S(alkyl), S(aryl), SCH₂(phényle), SO₂N(CH₃)₂, SCH₃, un alcène droit ou ramifié, un alcyne droit ou ramifié éventuellement substitué par un radical trialkylsilyle, OCH₃, NO₂, OCF₃, une cétone, un alcool, une sulfone, un acétal, CH₂CN, un
30 aldéhyde, -(alkyl)C=NOH, -CH=N-O(alkyl), -(alkyl)C=NO(alkyl), -C(alkyl)=N-NHCONH₂, -CH=CH-CHO, -O(alkyl), -O(aryl), -CH=NOH ; -OCH₂(phényle), hétérocycle éventuellement substitué.

un hétérocycle comprenant un hétéroatome de soufre ; un
35 cycloalkyle ; un groupement bicyclique, de préférence

un groupement norbornyle ; un cycle phényle accolé à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ou à un carbocycle ou à un hétérocycle portant une fonction cétone ; un alkyle droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; un alkyle polyphénylique où les groupements phényles sont soit non substitués, soit mono ou polysubstitués ; une phénylalkylcétone où le groupement alkyle est ramifié ou non, ou cyclique ; une benzophénone substituée ou non ; un phénylalcool substitué ou non, droit ou ramifié ou cyclique ; un alcyne droit ou ramifié ; un alcène droit ou ramifié ; un groupement pipéridinyle ; un phénylcycloalkyle ; un groupement polycyclique, notamment un groupement fluorényle, un groupement naphthyle ou polyhydronaphthyle, ou un groupement indanyle ; un groupement phénol ; une cétone ou dérivé cétonique ; un groupement diphenyle ; un groupement phenoxyphényle ; un groupement benzyloxyphényle ; ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures cristallines polymorphiques et les formes tautomères de ces composés.

De tels composés peuvent être utilisés en vue de la fabrication d'un médicament agissant comme antagoniste des récepteurs H_3 de l'histamine, permettant de par son action de favoriser la synthèse et/ou la libération de l'histamine ou d'autres neurotransmetteurs tels que neuropeptides ou noradrénaline dans les tissus humains ou animaux.

Lesdits composés peuvent également être utilisés sous forme de composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un tel composé chimique (ou de plusieurs combinés ou non), dans un excipient pharmaceutiquement acceptable, destinée à une action antagoniste sur lesdits récepteurs de l'histamine.

Un groupement de composés antagonistes préférés selon la présente invention est le groupe formé par les composés chimiques dans lesquels la chaîne A est un groupement $-(CH_2)_3-$; X est un groupement O ou OCONH ; la chaîne B
5 est un groupement $-(CH_2)_2-$ ou $-(CH_2)_3-$; et Y est un groupement cyclopentyle ou un groupement phényle p-substitué par $-CO(cyclopropyl)$, $-COC_3H_7$, $-OCH_3$, $-CHOH(cyclopropyl)$, $-C(CH_3)=N-OH$, $-C(cyclopropyl)=N-OH$, $-C(CH_3)=N-OCH_3$ ou $-C(cyclopropyl)=N-OCH_3$.

10 Un autre groupe de composés antagonistes préférés est formé par les composés chimiques répondant à la formule (Ib) dans laquelle Y représente un groupe phényle au moins mono-substitué par une cétone, une oxime, un acétal, une sulfone, un groupe oxadiazole éventuellement
15 substitué, un groupe aliphatique insaturé notamment un groupe alcyne linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical trialkylsilyl.

Parmi ces composés, ceux pour lesquels Y représente un groupe phényle disubstitué avec comme autre substituant un groupe choisi de préférence parmi les atomes
20 d'halogène et un groupe alkyle inférieur sont préférés.

Un autre groupe de composés antagonistes préférés est encore formé par les composés chimiques répondant à la formule (Ib) dans laquelle Y représente un groupe phényle
25 accolé à un carbocycle portant une fonction cétone.

Un autre groupe de composés antagonistes préférés est encore formé par les composés chimiques répondant à la formule (Ib) dans laquelle Y représente un groupe phényle
accolé à un hétérocycle portant une fonction cétone.

30 Parmi les composés formant les groupes précités, ceux dans lesquels A représente un groupe $-(CH_2)_3-$ et X représente -O- sont particulièrement préférés.

Parmi ces composés, des composés antagonistes préférés selon la présente invention correspondent notamment
35 aux exemples 30, 68, 78, 81, 82, 85, 88, 92, 93, 95, 112,

115, 122, 125, 126, 127, 128, 129, 134, 135, 136, 138, 139, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 160, 163, 166, 174, 175, 176.

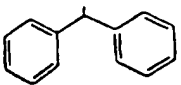
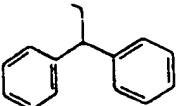
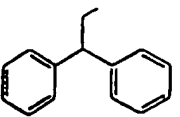
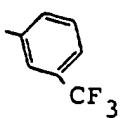
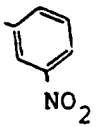
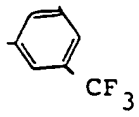
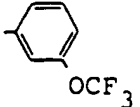
5 Le composé de l'exemple 81 est particulièrement préféré.

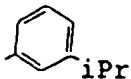
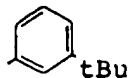
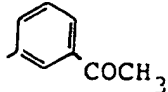
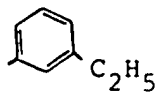
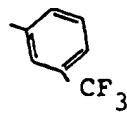
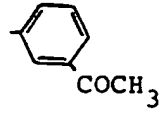
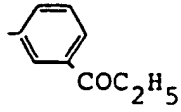
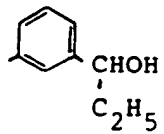
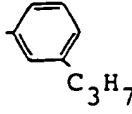
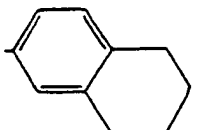
Les composés des exemples 25, 107 et 108 ne sont pas préférés.

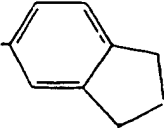
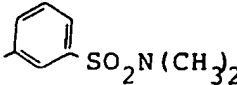
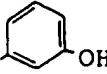
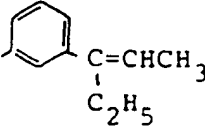
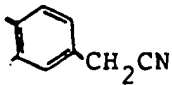
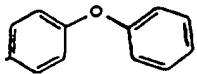
10 Les exemples qui sont donnés dans le tableau I ci-après, à titre non limitatif, illustrent la présente invention.


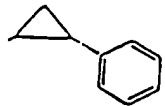
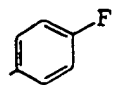

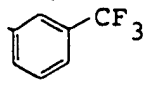
Les composés des exemples 1 à 20, 110, 111 et 154 à 159 sont des agonistes ou agonistes partiels desdits récepteurs, les exemples 21 à 109, 112 à 153 et 160 à 182 sont des antagonistes desdits récepteurs.

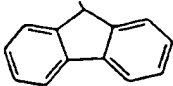
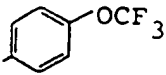


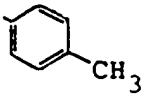




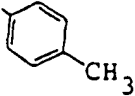
TABLEAU I

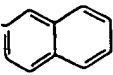
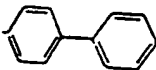
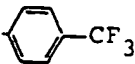
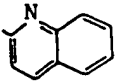
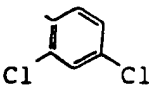

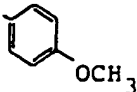


Exemple	Chaîne A	x	chaîne B	Y
5				
1	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
10				
2	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	
15				
3	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	
20				
4	$(\text{CH}_2)_2$	OCONH	/	
25				
5	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
30				
6	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
7	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
35				
8	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
40				
9	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
45				
10	$(\text{CH}_2)_2$	S	/	
50				
11	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	


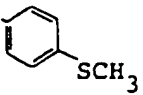

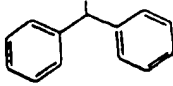
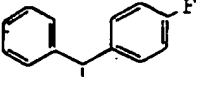
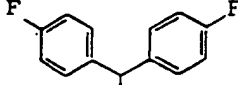

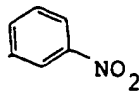
	Exemple	Chaîne A	x	chaîne B	Y
5	12	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
10	13	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
15	14	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
20	15	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
25	16	$(\text{CH}_2)_4$	O	/	
30	17	$(\text{CH}_2)_4$	O	/	
35	18	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
40	19	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
45	20	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
50	21	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	

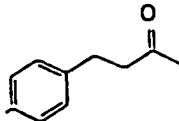
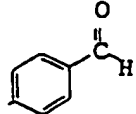
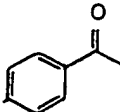
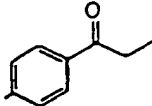
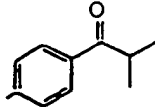
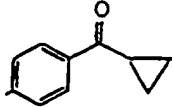
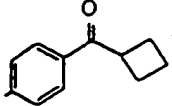
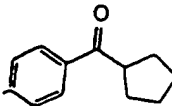
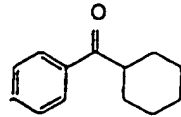
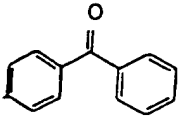
Exemple		Chaîne A	x	chaîne B	Y
5	22	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
10	23	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
15	24	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
20	25	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
25					
30	26	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
35	27	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
40	28	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
	29	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
	30	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
45	31	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	$-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$
	32	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	$-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
50	33	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	$-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$

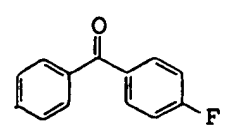
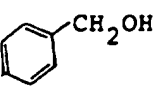
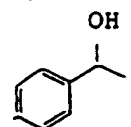
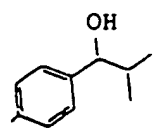
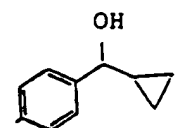
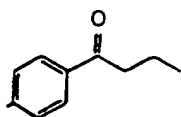
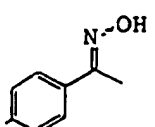
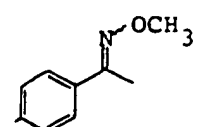
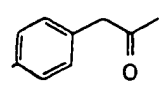
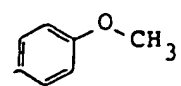
	Exemple	Chaîne A	x	chaîne B	Y
5	34	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	$-\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$ CH_3
10	35	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	$-\text{CH}-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ CH_3
	36	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
15	37	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	$-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ CH_3
20	38	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	$-\text{CH}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ CH_3
	39	$(\text{CH}_2)_3$	OCON (propyl)	/	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
25	40	$(\text{CH}_2)_3$	OCON (allyl)	/	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$
30	41	$(\text{CH}_2)_3$	OCO	/	
35	42	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	
40	43	$(\text{CH}_2)_2$	OCONH	CH_2	
45	44	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	$\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3$	
50	45	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	CH_2	

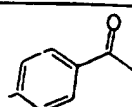
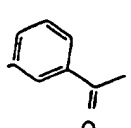

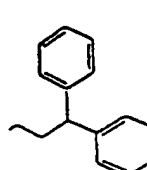
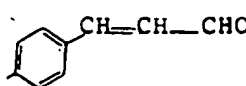
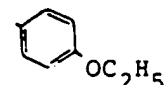
	Exemple	Chaîne A	x	chaîne B	Y
5					
	46	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	
10					
	47	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	/	
15					
	48	$(\text{CH}_2)_3$	OCONH	CH_2	
20					
	49	$(\text{CH}_2)_3$	OCSNH	/	
25					
	50	$(\text{CH}_2)_2$	CO	/	
30					
	51	$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$	CH_2	/	
35					
	52	$(\text{CH}_2)_2$	CH_2	CH_2	
40					
	53	CH_2	O	CH_2	
45					
	54	CH_2	O	CH_2	
50					
	55	$(\text{CH}_2)_3$	O	$(\text{CH}_2)_3$	

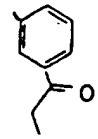
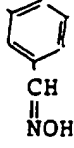
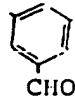
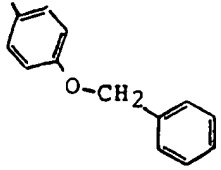
	Exemple	Chaîne A	x	chaîne B	Y
5	56	$(CH_2)_3$	O	CH_2	
10	57	$(CH_2)_3$	O	CH_2	
15	58	$(CH_2)_3$	O	$(CH_2)_3$	
20	59	$(CH_2)_3$	O	CH_2	
25	60	$(CH_2)_3$	O	$(CH_2)_3$	
30	61	$(CH_2)_3$	O	$(CH_2)_2$	
35	62	$(CH_2)_3$	O	$(CH_2)_3$	
40	63	$(CH_2)_3$	O	$(CH_2)_2$	
45	64	$(CH_2)_3$	O	/	$(CH_2)_6-CH_3$
	65	$(CH_2)_3$	O	/	$CH_2-CH(CH_3)_2$
50	66	$(CH_2)_3$	O	$(CH_2)_2$	

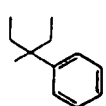
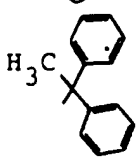
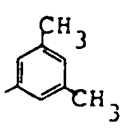
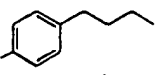
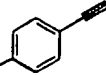
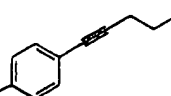
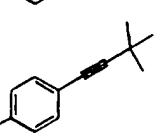
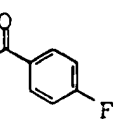
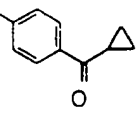
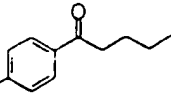
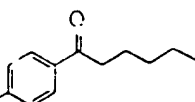
	Exemple	Chaîne A	x	chaîne B	Y
5	67	$(CH_2)_3$	O	/	$(CH_2)_3-C\equiv CH$
10	68	$(CH_2)_3$	O	$(CH_2)_2O$	
15	69	$(CH_2)_3$	O	CH_2	
20	70	$CH=CHCH_2$	O	$(CH_2)_3$	
25	71	$(CH_2)_3$	O	/	
30	72	$(CH_2)_3$	O	/	
35					
40	73	$(CH_2)_3$	O	/	
45	74	$(CH_2)_3$	OCH_2CO	/	
50	75	$(CH_2)_3$	OCH_2CO	/	

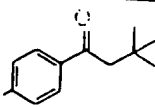
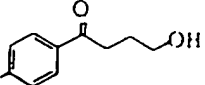
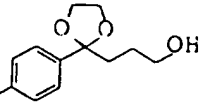











	Exemple	Chaîne A	x	chaîne B	y
5	76	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
10	77	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
15	78	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
20	79	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
25	80	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
30	81	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
35	82	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
40	83	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
45	84	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	
50	85	$(\text{CH}_2)_3$	O	/	

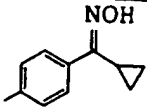
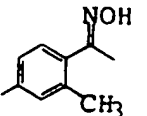
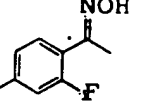
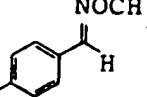
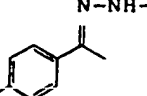
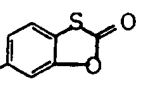
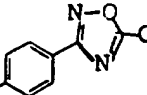
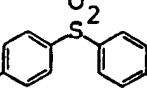
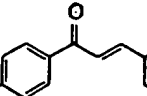
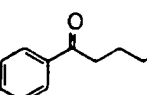
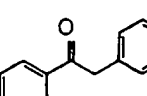
	Exemple	Chaîne A	x	chaîne B	Y
5	86	$(CH_2)_3$	O	/	
10	87	$(CH_2)_3$	O	/	
15	88	$(CH_2)_3$	O	/	
20	89	$(CH_2)_3$	O	/	
25	90	$(CH_2)_3$	O	/	
30	91	$(CH_2)_3$	O	/	
35	92	$(CH_2)_3$	O	/	
40	93	$(CH_2)_3$	O	/	
45	94	$(CH_2)_3$	O	/	
50	95	$(CH_2)_3$	O	/	

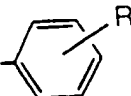

Exemple	Chaîne A	x	chaîne B	Y	
5	96	$(CH_2)_3$	CONH	/	
10	97	$(CH_2)_3$	CONH	/	
15	98	$(CH_2)_3$	O	/	$-(CH_2)_2COCH_3$
20	99	$(CH_2)_3$	O	$(CH_2)_2O$	CH_3
25	100	$(CH_2)_3$	O	$(CH_2)_3$	
30	101	$(CH_2)_3$	CONH	/	$-CH(CH_3)_2$
35	102	$(CH_2)_3$	CONH	/	
40	103	$(CH_2)_2$	CH_2	$(CH_2)_5$	CH_3
45	104	$(CH_2)_3$	O	/	
50	105	$(CH_2)_3$	O	/	

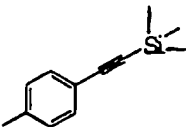
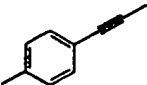
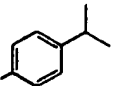



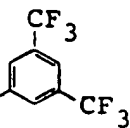


	Exemple	Chaîne A	x	chaîne B	Y
5					
	106	$(CH_2)_2$	O	/	
10					
	107	$(CH_2)_3$	O	/	
15					
	108	$(CH_2)_3$	O	/	
20					
	109	$(CH_2)_3$	O	/	
25					

Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
110	$(CH_2)_3$	OCONH	/	$-C(CH_3)_2-C_2H_5$
111	$(CH_2)_3$	OCONH	CH_2	$-C(CH_3)_3$
112	$(CH_2)_3$	OCONH	CH_2	$-CH=CH_2$
113	$(CH_2)_3$	OCONH	/	
114	$(CH_2)_3$	OCONH	/	
115	$(CH_2)_3$	OCONH	/	
116	$(CH_2)_2$	O	/	$-C(CH_3)_3$
117	$(CH_2)_3$	O	/	$-C(CH_3)_3$
118	$(CH_2)_3$	O	CH_2	$-CH=CH_2$
119	$(CH_2)_3$	O	$(CH_2)_3$	$-CH=CH_2$
120	$(CH_2)_3$	O	CH_2	$-C\equiv CH$
121	$(CH_2)_3$	O	/	
122	$(CH_2)_3$	O	/	
123	$(CH_2)_3$	O	/	
124	$(CH_2)_3$	O	/	
125	$(CH_2)_3$	O	$(CH_2)_3$	
126	$(CH_2)_2$	O	/	
127	$(CH_2)_3$	O	/	
128	$(CH_2)_3$	O	/	

Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
129	(CH ₂) ₃	O	/	
130	(CH ₂) ₃	O	/	
131	(CH ₂) ₃	O	/	
132	(CH ₂) ₃	O	/	
133	(CH ₂) ₃	O	/	
134	(CH ₂) ₃	O	/	
135	(CH ₂) ₃	O	/	
136	(CH ₂) ₃	O	/	
137	(CH ₂) ₃	O	/	
138	(CH ₂) ₃	O	/	
139	(CH ₂) ₃	O	/	
140	(CH ₂) ₃	O	/	
141	(CH ₂) ₃	O	/	
142	(CH ₂) ₃	O	/	

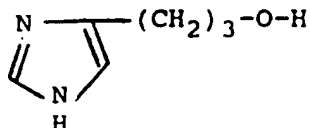
Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
143	(CH ₂) ₃	O	/	
144	(CH ₂) ₃	O	/	
145	(CH ₂) ₃	O	/	
146	(CH ₂) ₃	O	/	
147	(CH ₂) ₃	O	/	
148	(CH ₂) ₃	O	/	
149	(CH ₂) ₃	O	/	
150	(CH ₂) ₃	O	/	
151	(CH ₂) ₃	O	/	
152	(CH ₂) ₃	O	/	
153	(CH ₂) ₃	O	/	

Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y :  avec R:
154	$(CH_2)_3$	NH	/	3-CF ₃
155	$(CH_2)_3$	NH	/	3-COCH ₃
156	$(CH_2)_3$	NH	/	3-C ₂ H ₅
157	$(CH_2)_2$	S	/	3-COCH ₃
158	$(CH_2)_3$	O	/	3-C=NOH CH ₃
159	CH ₂ CH CH ₃	S	/	3-CF ₃
160	$(CH_2)_2$	O	/	4-CH ₃
161	$(CH_2)_2$	O	/	4-COC ₂ H ₅
162	$(CH_2)_3$	O	/	4-CHC ₂ H ₅ CH ₃
163	$(CH_2)_3$	O	/	4-C ₂ H ₅
164	$(CH_2)_3$	O	/	
165	$(CH_2)_3$	O	/	4-SO ₂ N(CH ₃) ₂
166	$(CH_2)_3$	O	/	4-SCH ₃
167	$(CH_2)_3$	O	/	4-SCH ₂ Ph
168	$(CH_2)_3$	S	/	3-COCH ₃
169	$(CH_2)_3$	NH	/	4-C ₂ H ₅
170	$(CH_2)_3$	NH	/	4-Cl

Exemple	Chaîne A	X	Chaîne B	Y
171	$(CH_2)_3$	O	/	
172	$(CH_2)_3$	O	/	
173	$(CH_2)_3$	O	/	
174	$(CH_2)_3$	O	/	CH ₃
175	$(CH_2)_3$	O	CH ₂	CH ₃
176	$(CH_2)_3$	O	$(CH_2)_2$	CH ₃
177	$(CH_2)_3$	O	/	
178	$(CH_2)_3$	O	CH ₂	
179	$(CH_2)_3$	CH ₂	$(CH_2)_2$	
180	$(CH_2)_3$	OCONH	/	
181	$(CH_2)_3$	OCONH	CHC(CH ₃) ₃ -CH ₂	
182	$(CH_2)_3$	OCONH	CH	(C ₂ H ₅) ₂
183	$(CH_2)_2$	CH=CH	$(CH_2)_2$	

Les différentes voies ou méthode de synthèse des composés du tableau I sont détaillées ci-après :

* Méthodes de synthèse des composés ayant un élément structurel:



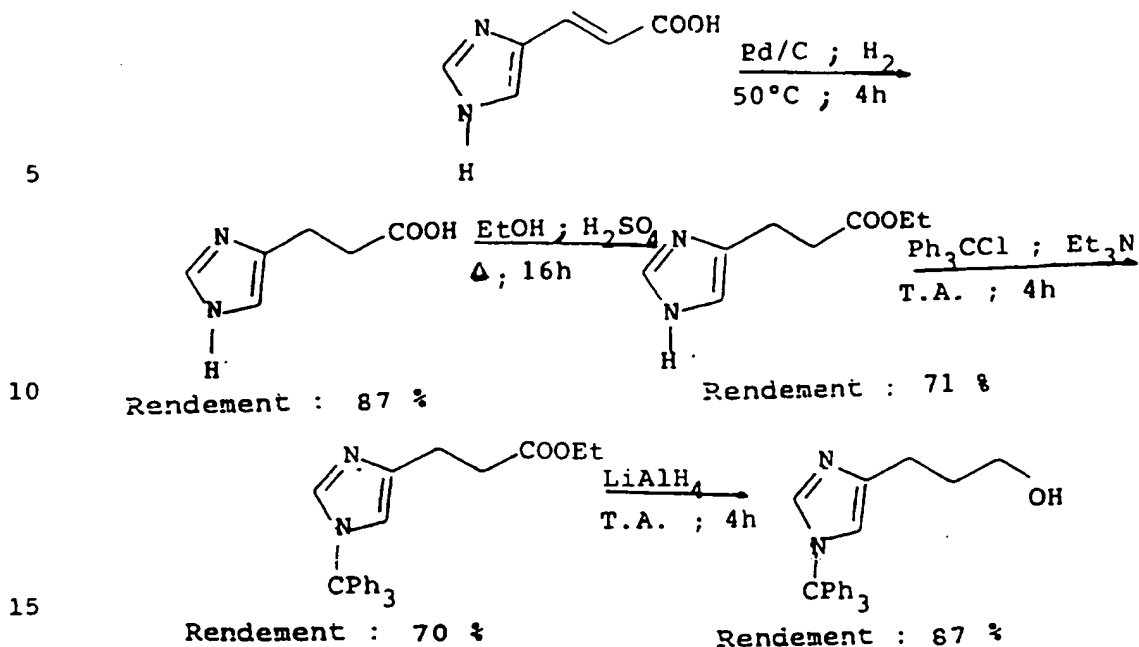
- Synthèse du 1-(triphénylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)-imidazole

10 Dans une fiole réactionnelle équipée pour une hydrogénation 10 g d'acide urocanique (72,4 mmol) sont dissouts dans 200 ml d'eau. 1 g de Pd/C (10 %) sont ajoutés et l'hydrogénation est effectuée à 50°C pendant 4 heures. Le catalyseur est filtré et l'eau évaporée,

15 donnant l'acide 3-(imidazol-4-yl) propionique qui apparaît sous forme de poudre blanche (8,8 g ; 86 %) ; P.F. : 209-211°C.

L'acide (3-imidazol-4-yl)propionique (6g, 42 mmol) est dissout dans de l'éthanol absolu (204 ml) et une quantité catalytique d'acide sulfurique concentré (2 ml) est ajoutée. Le mélange en résultant est chauffé au reflux pendant 16 heures. Le solvant est évaporé, ce qui donne un résidu huileux qui est dissout dans 45 ml d'eau. La solution est neutralisée par du carbonate de sodium hydrogène, et le 4-(3-carboéthoxypropyl)-1H-imidazole est extrait avec de l'acétate d'éthyle ; on obtient une huile (5,1 g ; 72 %). Le 4-(3-carboéthoxypropyl)-1H-imidazole (5,4 g, 32 mmol) est dissout dans 4 ml de diméthylformamide anhydre. 3,4 g de triéthylamine (33,6 mmol) et 9,3 g de chlorure de triphényle méthyle (33,6 mmol) sont ajoutés et le mélange est agité à température ambiante, sous azote, pendant 4 heures. Le mélange est versé sur de la glace pillée (60 g), ce qui donne un précipité blanc qui est recristallisé depuis le diéthyléther (9,2 g ; 70 %) en donnant le 1-(triphénylméthyl)-4-(3-carboéthoxypropyl)-1H-imidazole ; P.F. 134°C.

L'ester précédent (7,5 g ; 18,3 mmol), dissout dans du THF (75 ml) récemment distillé, est ajouté goutte à goutte à une solution de 0,8 g d'hydride de lithium aluminium (21 mmol) dans du THF (45 ml) récemment distillé, au froid et sous-agitation. L'agitation est continue à température ambiante pendant 12 heures, puis l'hydride de lithium aluminium est décomposé par l'ajout goutte à goutte d'une solution saturée de sulfate de sodium. Le complexe en résultant est filtré, le THF est séché sur sulphate de magnésium en donnant une huile qui est réduite dans l'acétate d'éthyle pour donner 1-(triphénylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazole sous forme de poudre blanche (5,8 g ; 87 %) ; PF : 130°C.



- Méthode A

- 4-(3-(3-Trifluorométhylphénoxy)-propyl)-1H-imidazole, oxalate

20 300 mg de 1-(triphenylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazole (0,81 mmol) sont dissouts dans 8 ml de THF récemment distillé. On y ajoute 277 mg de triphénylphosphine (1,06 mmol) et 145 mg m-trifluorométhylphénol, et le mélange résultant est

25 refroidi et agité pendant 5 minutes sous azote. Du diéthylazodicarboxylate (184 mg ; 1,06 mmol), dissout dans du THF (4 ml) récemment distillé, est ajouté doucement au mélange réactionnel et sous agitation continue à température ambiante pendant 12 heures. Après

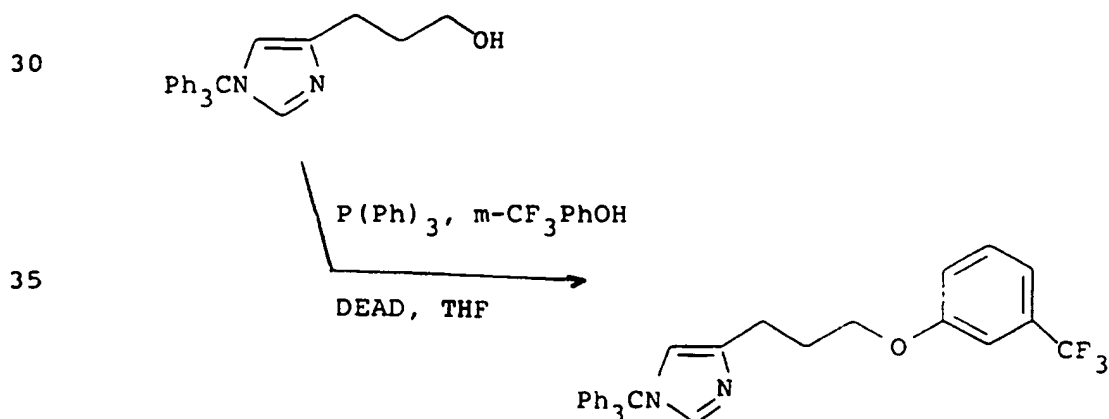
30 élimination du solvant sous vide, une chromatographie en colonne (SiO₂ ; premier éluant : essence de pétrole ; second éluant : essence de pétrole/diéthyléther (50/50) effectuée sur le mélange réactionnel brut donne une poudre blanche qui est réduite dans de l'essence de

35 pétrole pour donner une huile de 1-(triphenylméthyl)-4-

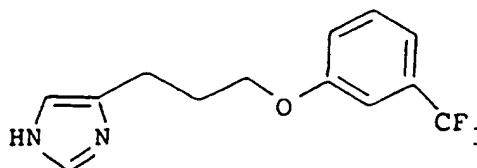
[3-(trifluorométhylphénoxy)-propyl]-1H-imidazole. Celle-ci (210 mg ; 0,41 mmol) est chauffée à 70°C pendant 3 heures dans le THF (5 ml) et le HCl 2N (12 ml). Le THF est éliminé sous pression réduite et le Ph₃COH est extrait avec du diéther. La phase aqueuse est neutralisée avec du carbonate de potassium et le produit est extrait dans du diéther ou du chloroforme. Cette solution est séchée et évaporée tout en donnant une huile qui est dissoute dans le 2-propanol. De l'acide oxalique (1,5 équivalents) est ajouté et le produit précité (par addition de diéther) sous forme d'oxalate P.F. : 204-208°C.

Les phénols substitués appropriés à utiliser dans la méthode A sont obtenus dans le commerce à l'exception des composés suivants qui sont synthétisés (mais qui sont des composés connus) :

- . 3-propanoylphénol (P.F. : 78-80°C) pour exemple 18
(lit. T. Geoffrey, P. Bruneau, G.C. Crawley, M.P. Edwards, S.J. Foster, J.M. Girodeau, J.F. Kingston et R.M. McMillan, J. Med. Chem. 1991, 34, 2176)
- . 3-(1 hydroxypropyl)phénol (P.F. : 106-108) pour exemple 19
(lit. Geoffrey et al., vide supra)
- . 3-propylphénol (P.E. : 125°C à 24 mm Hg) pour exemple 20
(lit. C.F. Carvalho et M.V. Sargent, J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1. 1984, 1621-1627)



1. HCl 2N / THF, 70 °C
 2. acide oxalique



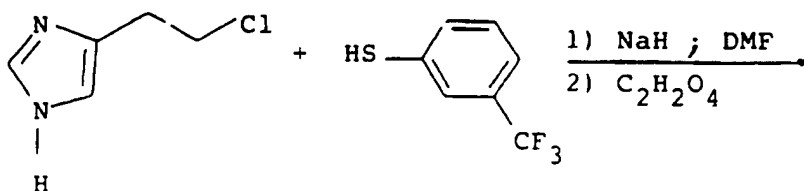
5

- Méthode B

- 10 - 4-[2-(3-Trifluorométhylphényl)-thioéthyl]-1H-imidazole, oxalate

A une solution froide de 3-trifluorométhylthiophénol (1,6 ; 8,9 mmol), dans le diméthylformamide, on ajoute doucement 0,18 g (4,5 mmol) d'hydride de sodium (60 % en suspension dans l'huile minérale). Le mélange est agité sous azote à température ambiante pendant 1 heure. 0,15 g de 4-(2-chloroéthyl)-1H-imidazole (0,89 mmol) et 0,010 g de iodure de tétrabutylammonium sont ajoutés et le mélange agité à 80 °C pendant 1 jour. Le solvant est évaporé et le résidu huileux est réduit par du diéthyléther puis filtré. Le produit est alors extrait du filtrat avec du HCl dilué. La phase aqueuse est relavée avec du diéthyléther puis basifiée avec du carbonate de potassium, et le produit est extrait avec du chloroforme pour donner une huile qui subit une chromatographie en colonne (SiO₂ ; premier éluant : chloroforme ; second éluant : chloroforme/méthanol (97:3)) puis le produit est converti en un sel d'oxalate ; PF : 158-160 °C.

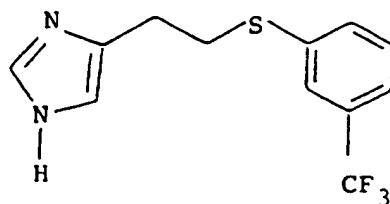
30



HCl

35

5

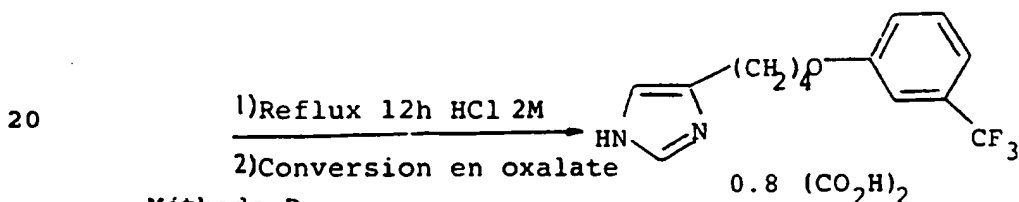
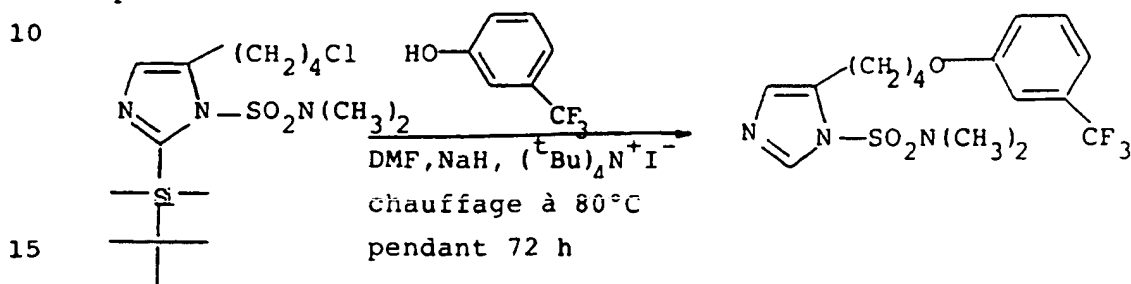
0.85 C₂H₂O₄- Méthode C

10 - 4-[4-(3-Ethanoylphénoxy)butyl]-1H-imidazole oxalate

2,87 g de 3-Ethanoylphénol (21 mmol) dans du DMF anhydre (30 ml) est refroidit à 5°C (bain glacé) sous atmosphère argon, puis 0,37 g d'hydride de sodium (60 % en suspension dans l'huile minérale ; 9,25 mmol) sont ajoutés. Le mélange est agité à 5°C pendant 10 min et ensuite à 20°C pendant 2 heures. 0,70 g de 2-(t-butyl)diméthylsilyl)-5-(4-chlorobutyl)-1-(diméthylsulphamoyl)-imidazole (1,85 mmol) (synthétisé comme décrit par R.C. Vollinga, W.M.P.B. Menge et H. Timmerman, Rec., Trav., Chem. Pays-Bas, 1993, 112, 123-125) et 45 mg de iodure de tétrabutylammonium sont ajoutés et le mélange est chauffé à 80°C sous argon pendant 3 jours, puis refroidi à 20°C et dilué avec du diéthylother jusqu'à ce que la solution devienne nuageuse. Le solide résultant est filtré et le filtrat évaporé sous vide jusqu'à assèchement en donnant une huile orange foncé. Cette dernière subit une chromatographie en colonne (SiO₂ ; en utilisant un mélange acétate d'éthyle : méthanol en proportion 9 : 1) pour donner le 1-(N,N-diméthylsulphamoyl)-5-[4(3-éthanoylphénoxy)butyl]-imidazole sous forme d'huile jaune.

Cette huile (0,408 g, 1,17 mmol) est chauffée sous reflux dans 30 ml de HCl 2 M pendant 12 heures, puis refroidie, lavée avec du diéthylother, basifiée avec du

carbonate de potassium et extraite (3 x 50 ml) avec du chloroforme. Les extraits chloroformiques réunis sont séchés (MgSO_4) et évaporés en donnant la base libre sous forme d'huile jaune (0,28 g) qui est convertie en sel d'oxalate dans l'éthanol (10 ml) en utilisant 1,5 équivalents molaires d'acide oxalique (dans 10 ml éthanol). Le solide en résultant est collecté, réduit avec EtOH et recristallisé depuis EtOH en donnant le produit désiré. P.F. : 168-170°C.



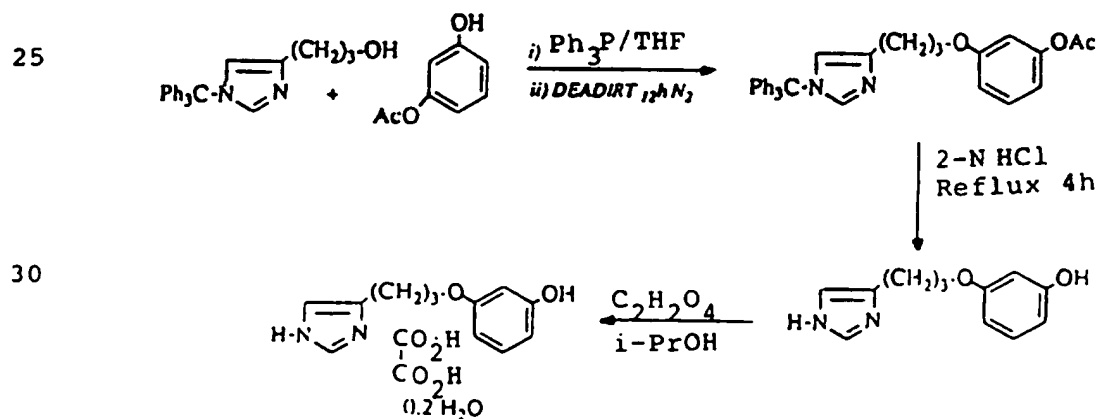
- Méthode D

- Préparation du 4-[3-(3-hydroxy-phénoxy)propyl]-1H-imidazole oxalate

25 Un mélange de monoacétate de résorcinol (0,41 g, 2,71 mmol), de 1-(triphenylméthyl-4(3-hydroxypropyl)-1H-imidazole (1 g ; 2,71 mmol) et de triphénylphosphine (1,06 g, 4,07 mmol, 1,5 équivalents) dans du THF anhydre (30 ml) est refroidi et agité pendant 10 minutes sous azote.

30 0,71 g de diéthylazodicarboxylate (4,07 mmol, 1,5 équiv.), dissout dans 10 ml THF récemment distillé, est ajouté doucement au mélange réactionnel, et une agitation continue est maintenue pendant 16 heures à 20°C. Après élimination du solvant sous pression réduite, l'huile

résultante est soumise à une chromatographie en colonne
 (SiO_2 ; acétate d'éthyle : hexane, 3:7) en donnant une
 huile jaune. Cette huile (0,5 g ; 9,96 mmol) dans
 l'éthanol (15 ml) et 5 % d'hydroxyde de potassium (10 ml),
 sont chauffés sous reflux pendant 30 min. Le mélange est
 acidifié avec HCl 2N (refroidi sur bain de glace) et
 extrait avec du chloroforme : l'extrait organique est
 séché et le solvant éliminé sous pression réduite en
 laissant une huile. Cette huile est purifiée par
 chromatographie en colonne (SiO_2 ; chloroforme) puis
 dissoute dans 8 ml de THF et chauffée à 80°C pendant
 5 heures dans du HCl 2N (12 ml). Après refroidissement,
 le THF est éliminé sous pression réduite, et Ph_3COH est
 extrait sous diéther. La phase aqueuse est
 neutralisée avec une solution de carbonate de potassium
 et le produit est extrait avec du chloroforme (3 x
 100 ml). Les extraits chloroformiques réunis sont séchés
 (Mg SO_4) et évaporés sous pression réduite pour donner
 une huile qui est dissoute dans du 2-propanol (2 ml) et
 convertie en oxalate en utilisant 1,5 équivalent d'acide
 oxalique et en faisant précipiter le produit par addition
 de diéther ; P.F. : 138-140°C.



- Méthode E

- 4-(3-[3-(Pent-2-ène-3-yl)phénoxy]propyl)-1H-imidazole trifluoroacétate

5 Le 3-(3-hydroxypentan-3-yl)phénol, PF : 78-80°C est synthétisé comme décrit par M. Satomura dans le brevet japonais n° 04 82867 A2 (Chem. Abstr., 1992, 117, 130911).

10 Un mélange de ce phénol (0,3 g, 1,66 mmol), de 1-(triphénylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)imidazole (0,61 g, 1,66 mmol) et de triphénylphosphine (0,65 g ; 2,5 mmol ; 1,5 équiv.) dans 30 ml de THF anhydre est refroidi et agité pendant 10 min sous azote. 0,57 g de diéthylazodicarboxylate (2,5 mmol ; 1,5 équiv.), dissout dans 10 ml de THF récemment distillé, est ajouté
15 lentement au mélange réactionnel et agité de façon continue à température ambiante pendant 16 heures. Après élimination du solvant sous pression réduite l'huile qui en résulte est purifiée par chromatographie en colonne (SiO₂ ; éluant : éthylacétate : hexane 3 : 7).

20 L'huile purifiée est dissoute dans du THF (8 ml) et chauffée avec du HCl 2N à 80°C pendant 5 heures.

Après refroidissement, le THF est éliminé sous pression réduite et Ph₃COH est extrait avec du diéthyléther. La phase aqueuse est neutralisée avec une
25 solution de carbonate de potassium et le produit est extrait dans du chloroforme (3 x 100 ml). Les extraits chloroformiques réunis sont séchés et évaporés sous pression réduite pour donner une huile. Cette huile dans 2 ml de 2-propanol est convertie en oxalate et précipitée
30 avec du diéthyléther. Le produit solide est collecté et purifié par HPLC préparative pour donner le sel de trifluoroacétate sous forme de cristaux blancs, P.F. : 169-171°C depuis le 2-propanol.

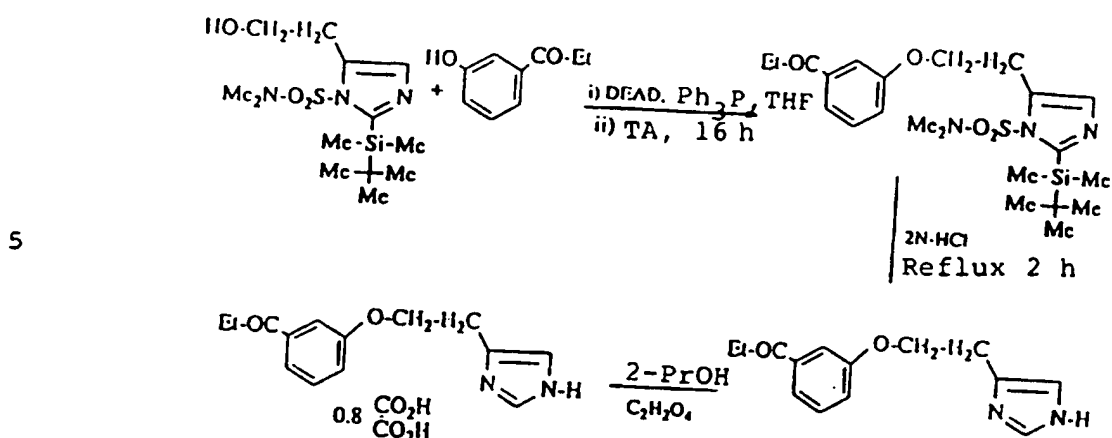
La RMN ¹H et la HPLC montrent que ce composé contient
35 2 isomères (E/Z) en proportion 4 : 1.

Une solution de 2-(tert.-butyldiméthylsilyl)-1-(diméthylsulphamoyl)-5-(2-hydroxyéthyl)-imidazole (0,7 g, 2,10 mmol), de triphénylphosphine (0,82 g, 3,15 mmol) et de 3-propanoylphénol (0,32 g, 2,10 mmol) dans 20 ml de THF anhydre est refroidie et agitée sous azote à 0°C. Puis, une solution de diéthylazodicarboxylate (DEAD) (0,55 g, 3,15 mmol) dans 10 ml de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte à 0°C et le mélange est agité à 0°C pendant 10 min, puis éliminé sous pression réduite et l'huile résultante est purifiée sur colonne de chromatographie (gel de silice) en utilisant un éluant éthylacétate : hexane (3 : 7) pour donner le 2-(tertbutyldiméthylsilyl)-1-(diméthylsulphamoyl)-5[3-(3-propanoylphénoxyéthyl)]-imidazole.

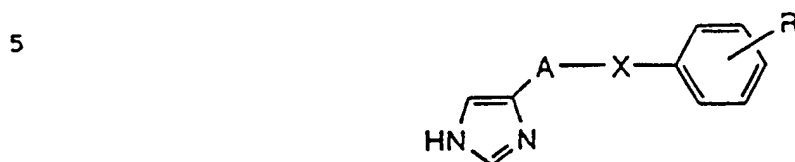
Le composé précédent (0,3 g ; $6,72 \times 10^{-4}$) est chauffé à 80°C avec du 2N HCl (12 ml) pendant 4 h. Après refroidissement, le THF est éliminé sous pression réduite. La phase aqueuse est lavée avec du diéthyléther (3 x 100 ml), puis basifiée avec du carbonate de potassium et extraite (3 x) avec du chloroforme. Les extraits chloroformiques combinés sont séchés (Mg SO_4) puis évaporés en donnant une huile qui est dissoute dans du 2-propanol (2 ml) et traitée avec un excès d'acide oxalique (1,5 équiv.) dans du 2-propanol (2 ml). Le produit est précipité par addition de diéthyléther, récolté par filtration et lavé avec du diéthyléther. La cristallisation depuis l'éthanol donne du 4-[2-(3-propanoylphénoxy)éthyl]-1H-imidazole oxale pur. P.F. : 148-150°C.

30

35



* Méthode de synthèse des composés ayant un élément structural :



10 avec $A = -(CH_2)_3-$ et $X = -NH-$

- Methode G

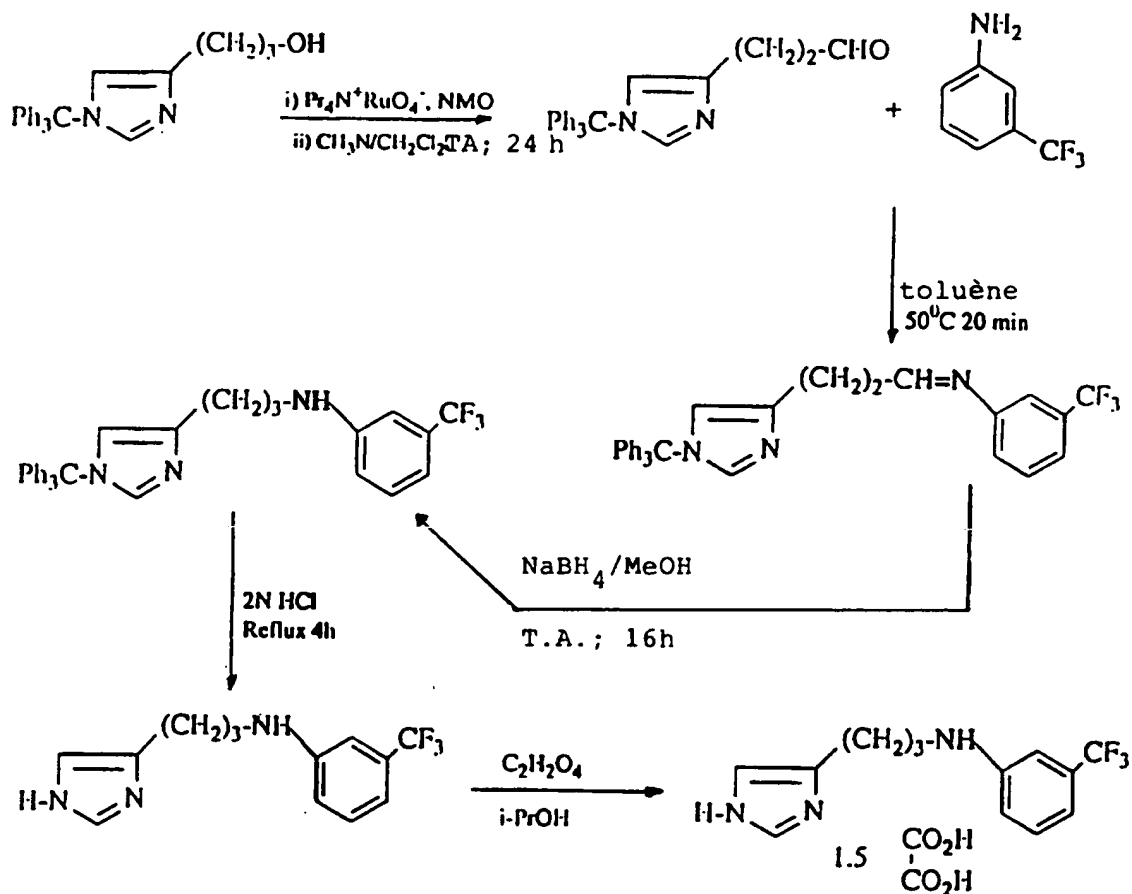
20 Oxalate de 4-[3-(3-trifluorométhylphénylamino)propyl]-1H-imidazole
Un mélange de 1 g (2,72 mmol) de 1-(triphenylméthyl)-4-
[3-hydroxypropyl]imidazole, 0,55 g (4,07 mmol ; 1,5 équivalent)
d'oxyde de morpholine et 1,36 g de tamis moléculaire de 4 Å en poudre
dans un mélange anhydre d'acétonitrile et de dichlorométhane (10/4)
25 est agité à la température ordinaire sous azote. 0,047 g
(0,135 mmol ; 5 % molaire) de perruthénate(VII) de tétrapropyl-
ammonium est ajouté en une seule portion et le mélange est agité à la
température ordinaire pendant 48 heures. Le mélange réactionnel est
filtré sur gel de silice (préchargé avec de l'acétate d'éthyle) et le
30 filtrat est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est
purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice avec de
l'éther diéthylique comme éluant pour fournir le 3-(1-triphenyl-
méthylimidazol-4-yl)-propionaldéhyde.

0,5 g (1,36 mmol) de l'aldéhyde ci-dessus est chauffé avec
35 0,22 g (1,36 mmol) de 3-trifluorométhylaniline dans 50 ml de toluène

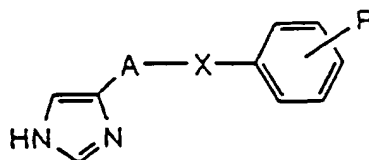
anhydre à 50°C pendant 30 minutes. Le solvant est chassé sous pression réduite pour laisser 0,6 g (86 %) d'une huile qui est dissoute dans le méthanol, refroidie à 0°C, puis traitée avec 1,06 g (0,027 mole ; 20 équivalents) de borohydrure de sodium ajouté
5 lentement à 0°C. Le mélange est agité à la température ordinaire pendant une nuit, puis le solvant est chassé sous pression réduite, 20 ml d'eau sont ajoutés et le mélange est extrait avec du chloroforme. Les extraits chloroformiques sont séchés (MgSO_4) et le solvant est évaporé sous pression réduite pour laisser une huile qui
10 est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice (éluant : éther diéthylique) pour fournir 0,4 g de 1-triphénylméthyl-4-[3-(3-trifluorométhylphénylamino)propyl]imidazole sous forme d'une huile incolore. Cette dernière (0,35 g ; 6,85 mmol) dans 8 ml de tétrahydrofurane et 12 ml d'HCl 2 M est chauffée à 80°C pendant
15 5 heures. Le tétrahydrofurane est évaporé sous pression réduite et le Ph_3COH est extrait avec de l'éther diéthylique. La couche aqueuse est neutralisée avec du carbonate de potassium et le produit est extrait dans du chloroforme. La solution chloroformique est séchée et évaporée pour fournir une huile brune qui est purifiée par
20 chromatographie sur une colonne de gel de silice avec comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle/méthanol (5/1). L'huile obtenue est dissoute dans 4 ml de 2-propanol, traitée avec une solution de 1,5 équivalent d'acide oxalique dans 3 ml de 2-propanol et le mélange est refroidi pendant 4 heures. Le précipité qui est formé par addition d'éther
25 diéthylique, est recueilli et lavé avec de l'éther pour fournir l'oxalate désiré sous forme d'un solide blanc, P.F. 150-151° C.

30

35



* Méthode de synthèse des composés ayant un élément structurel :



- Méthode H

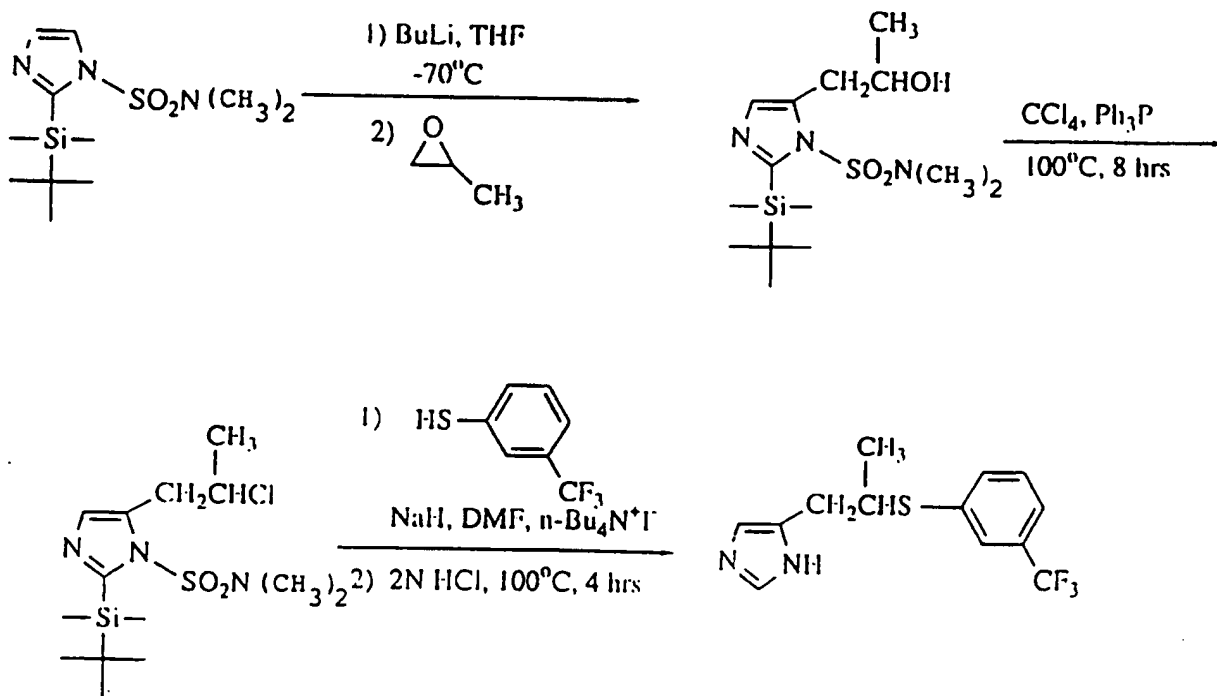
avec A = $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ et X = $-\text{S}-$

salate de 4-[2-(3-trifluorométhylphénylthio)propyl]-1H-imidazole
5,426 g (18,7 mmol) de 1-(N,N-diméthylsulfamoyl)-2-
tert-butyldiméthylsilyl-imidazole sont dissous dans 100 ml de THF
fraîchement distillé sous azote, refroidis à -78°C et une solution de
n-butyllithium dans l'hexane (2,5 M ; 15 ml ; 37,5 mmol) est ajoutée
goutte à goutte en une période de 10 min. Le mélange est agité
pendant 30 min à -78°C . La solution est réchauffée à 0°C avec
agitation rapide et une solution de 3,0 ml (2,49 g ; 42,9 mmol)
d'oxyde de propylène dans 20 ml de THF fraîchement distillé est
ajoutée goutte à goutte en une période de 15 min. Le mélange est
agité pendant 18 heures avec chauffage à 20°C , puis le mélange est
hydrolysé par addition de 100 ml d'une solution saturée de NH_4Cl . Le
THF est éliminé sous pression réduite et le mélange obtenu est
extrait trois fois avec 100 ml de dichlorométhane. Les couches
organiques sont combinées, séchées (MgSO_4) et évaporées sous pression
réduite pour fournir une huile qui est soumise à une chromatographie
sur colonne avec de l'éther diéthylique comme éluant pour fournir le
1-(N,N-diméthylsulfamoyl)-2-tert-butyldiméthylsilyl-5-(2-hydroxy-
propyl)imidazole sous forme d'une huile jaune visqueuse.

L'huile ci-dessus (11,28 g ; 32,5 mmol) est dissoute dans
50 ml de tétrachlorure de carbone anhydre et 9,18 g (35,0 mmol) de
triphénylphosphine anhydre dans 50 ml de tétrachlorure de carbone
anhydre sont ajoutés. Le mélange est agité sous une atmosphère
d'azote à 50°C , puis porté à reflux pendant 16 heures. Le solvant est
évapouré sous vide et le solide obtenu est soumis à une
chromatographie sur colonne avec du dichlorométhane sur du gel de
silice pour fournir le 1-(N,N-diméthylsulfamoyl)-2-tert-butyl-
diméthylsilyl-5-(2-chloropropyl)imidazole sous forme d'une huile
jaune pâle qui se solidifie, P.F. $51-53^{\circ}\text{C}$.

Du 3-trifluorométhyl-thiophénol (0,298 g ; 1,67 mmol) est
dissous dans 20 ml de DMF anhydre et refroidi à 0°C sous une
atmosphère d'azote et du NaH (dispersion à 60 % dans l'huile
minérale ; 0,0393 g ; 1,638 mmol) est ajouté par petites portions. Le
mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 15 min, puis à 20°C
pendant encore 1,5 h et 0,293 g (0,80 mmol) de 1-(N,N-diméthyl-
sulfamoyl)-2-tert-butyldiméthylsilyl-5-(2-chloropropyl)imidazole
dissous dans 5 ml de DMF et 10 mg de n-Bu₄NI sont ajoutés et le

mélange est chauffé à 80°C pendant 3 jours. Le solvant est chassé sous pression réduite pour fournir une huile brune qui est traitée avec 100 ml d'eau et extraite 3 fois avec 40 ml de dichlorométhane. Les extraits sont séchés (MgSO_4) et concentrés et l'huile obtenue est soumise à une chromatographie sur colonne en utilisant du white-spirit/acétate d'éthyle 2/1 et 1/1 puis dissoute dans 10 ml d'HCl 2 M et chauffée à 100°C à reflux pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est ensuite alcalinisé par addition de NaOH à 10 % (pH environ 11) et est extrait 3 fois avec 40 ml de dichlorométhane. Les extraits sont séchés (MgSO_4) et évaporés pour former une huile limpide qui est soumise à une chromatographie sur colonne avec de l'acétate d'éthyle comme éluant et transformée en l'oxalate du produit désiré dans le 2-propanol, P.F. 166-168°C.



* Synthèse des composés 1 à 7 et 28 à 183 et récapitulatif pour les composés 8 à 27

- Exemples de composés selon la présente invention

- 5 + Les composés 1 à 20, 110, 111 et 154 à 159 sont des agonistes ou agonistes partiels.
+ Les composés 21-109, 112-153 et 160-182 sont des antagonistes.

Exemple 1

10

N-t-Butyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et de 5 mmol t-butyl isocyanate dans 10 ml d'acétonitrile anhydre sont mis au reflux pendant 1 à 3 h. Le solvant est évaporé et
15 ensuite le résidu purifié par chromatographie rotatoire (éluant : chloroforme/méthanol (99/1- 90/10), atmosphère ammoniacquée). Après élimination du solvant sous pression réduite le résidu est cristallisé en tant que maléate d'hydrogène depuis le diéthyldéther et l'éthanol.

20 FS : $C_{11}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (345.9)

Analyse CHN	Calculé	C	52.1	H	6.85	N	12.2
	Trouvé	C	52.0	H	6.78	N	12.0

Rendement : 40 %

P.F. : 106-107.5°C

Exemple 2**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(diphénylméthyl)carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et de 5 mmol
 5 d'isocyanate de diphénylméthyle sont traités comme décrit
 dans l'exemple 1.

FS : $C_{20}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (456.0)

Analyse CHN	Calculé	C	63.2	H	5.64	N	9.22
	Trouvé	C	63.5	H	5.64	N	9.19

10 Rendement : 85 % P.F. : 126-127°C

Exemple 3**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2,2-diphényléthyl)carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et de 5 mmol
 15 d'isocyanate de 2,2-diphényléthyle sont traités comme
 décrit dans l'exemple 1.

FS : $C_{21}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (465.5)

Analyse CHN	Calculé	C	64.5	H	5.85	N	9.03
	Trouvé	C	64.5	H	5.75	N	8.94

20 Rendement : 60 % P.F. : 103-104°C

Exemple 4**2-(1H-Imidazol-4-yl)éthyl-N-(2,2-diphényléthyl)carbamate**

5 mmol de 2-(1H-Imidazol-4-yl)éthanol.HCl et de 5 mmol
 25 d'isocyanate de 2,2-diphényléthyle sont traités comme
 décrit dans l'exemple 1.

FS : $C_{20}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (451.5)

Analyse CHN	Calculé	C	63.9	H	5.58	N	9.31
	Trouvé	C	63.7	H	5.77	N	9.13

30 Rendement : 40 % P.F. : 150-152°C

Exemple 5**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(3-méthylbutyl)éther**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium, 5 mmol de bromure de 3-

méthylbutane et 0,5 mmol de 15-CROWN-15 (1, 4, 7, 10, 13-pentaoxacyclopentadécane) dissouts dans 10 ml de toluène anhydre sont mis au reflux pendant 24 heures. Le solvant est ensuite évaporé, le résidu dissout dans 10 ml THF et 30 ml HCl 2N puis chauffé à 70°C pendant 2 heures. Le THF est évaporé sous pression réduite et le triphénylméthanol est extrait avec du diéther. La phase aqueuse est neutralisée avec du carbonate de potassium et le produit est extrait avec du diéther. L'extrait organique est séché et évaporé en laissant apparaître une huile qui est cristallisée en tant que maléate d'hydrogène depuis le diéther et l'éthanol.

FS : $C_{11}H_{20}N_2O.C_4H_4O_4$ (312.4)

Analyse CHN	Calculé	C	57.7	H	7.74	N	8.97
	Trouvé	C	57.5	H	7.66	N	8.89

Rendement : 55 % P.F. : 74°C

Exemple 6

3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(3,3-diméthylbutyl)éther

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 3,3-diméthylbutane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : $C_{12}H_{22}N_2O.C_4H_4O_4$ (326.4)

Analyse CHN	Calculé	C	58.9	H	8.03	N	8.58
	Trouvé	C	58.5	H	7.80	N	8.37

Rendement : 60 % P.F. : 91°C

Exemple 7

3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(4-méthylpentyl)éther

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 4-méthylpentane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : $C_{12}H_{22}N_2O.C_4H_4O_4$ (326.4)

Analyse CHN	Calculé	C	58.9	H	8.03	N	8.58
	Trouvé	C	58.8	H	7.77	N	8.41

Rendement : 50 %

P.F. : 86°C

Exemple 8**4-[3-(3-Trifluorométhylphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

5 On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : depuis 2-PrOH par
précipitation avec Et₂O.FS : C₁₃H₁₃F₃N₂O.C₂H₂O₄

10	Analyse CHN	Calculé	C	50.0	H	4.20	N	7.78
		Trouvé	C	50.2	H	4.19	N	8.26

P.F. : 204-208°C

Exemple 915 **4-[3-(3-Nitrophénoxy)propyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : depuis 2-PrOH par
précipitation avec Et₂O.20 FS : C₁₂H₁₃N₃O₃.0,9C₂H₂O₄

20	Analyse CHN	Calculé	C	50.4	H	4.54	N	12.8
		Trouvé	C	50.4	H	4.43	N	12.6

P.F. : 189-191°C

Exemple 10

25

4-[2-(3-Trifluorométhylphénoxy)thioethyl]-1H-imidazole

On procède comme décrit dans la voie de synthèse B.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : depuis 2-PrOH par
précipitation avec Et₂O.30 FS : C₁₂H₁₁F₃N₂S.0,85 C₂H₂O₄

30	Analyse CHN	Calculé	C	47.0	H	3.66	N	8.01
		Trouvé	C	47.1	H	3.70	N	8.35

P.F. : 158-160°C

Exemple 11**4-[3-(3-Trifluorométhoxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

5 Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : depuis 2-PrOH par
précipitation avec Et₂O.

FS : C₁₃H₁₃F₃N₂O₂·0,9 C₂H₂O₄

10	Analyse CHN	Calculé	C	48.4	H	4.06	N	7.63
		Trouvé	C	48.5	H	4.15	N	7.64
							P.F. : 177-179°C	

Exemple 12**4-[3-(3-Isopropylphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

15 On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : 2-PrOH.

FS : C₁₅H₂₀N₂O·0,8 C₂H₂O₄

20	Analyse CHN	Calculé	C	63.0	H	6.88	N	8.85
		Trouvé	C	63.0	H	6.89	N	8.86
							P.F. : 180-182°C	

Exemple 13**4-[3-(3-Tert.-butylphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

25 On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : depuis 2-PrOH par
précipitation avec Et₂O.

FS : C₁₆H₂₂N₂O·0,8 C₂H₂O₄

30	Analyse CHN	Calculé	C	63.9	H	7.26	N	8.47
		Trouvé	C	64.2	H	7.00	N	8.57
							P.F. : 183-185°C	

Exemple 14

35 **4-[3-(3-Ethanoylphén xy)propyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : MeOH.

FS : $C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot 0,8 C_2H_2O_4$

5	Analyse CHN	Calculé	C	59.2	H	5.61	N	8.86
		Trouvé	C	59.1	H	5.87	N	8.80

P.F. : 156-158°C

Exemple 15

10 4-[3-(3-Ethylphénoxy)propyl]-1H-imidazole

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : MeOH.

FS : $C_{14}H_{18}N_2O \cdot 0,85 C_2H_2O_4$

15	Analyse CHN	Calculé	C	61.5	H	6.47	N	9.13
		Trouvé	C	61.7	H	6.36	N	9.39

P.F. : 173-175°C

Exemple 16

20 4-[4-(3-Trifluorométhylphénoxy)butyl]-1H-imidazole

On procède comme décrit dans la voie de synthèse C.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : EtOH

FS : $C_{14}H_{15}F_3N_2O \cdot 0,8 C_2H_2O_4$

25	Analyse CHN	Calculé	C	52.6	H	4.70	N	7.86
		Trouvé	C	52.5	H	4.72	N	7.72

P.F. : 175-176°C

Exemple 17

30 4-4-(3-Ethanoylphénoxy)butyl]-1H-imidazole

On procède comme décrit dans la voie de synthèse C.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : EtOH

FS : $C_{15}H_{18}N_2O_2 \cdot 0,75 C_2H_2O_4$

35	Analyse CHN	Calculé	C	60.8	H	6.03	N	8.60
----	-------------	---------	---	------	---	------	---	------

52

Trouvé	C	60.7	H	6.12	N	8.59
P.F. : 168-170°C						

Exemple 185 **4-[3-(3-Propanoylphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : 2-PrOH

FS : $C_{15}H_{18}N_2O_2 \cdot 0,8 C_2H_2O_4$

10	Analyse CHN	Calculé	C	60.4	H	5.98	N	8.48
		Trouvé	C	60.6	H	5.73	N	8.26
P.F. : 156-158°C								

Exemple 1915 **4-[3-(3-(1-Hydroxypropyl)phénoxy)propyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : 2-PrOH

FS : $C_{15}H_{20}N_2O_2 \cdot 0,8 C_2H_2O_4$

20	Analyse CHN	Calculé	C	60.0	H	6.55	N	8.43
		Trouvé	C	60.2	H	6.61	N	8.49
P.F. : 141-142°C								

Exemple 2025 **4-[3-(3-Propylphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : 2-PrOH

FS : $C_{15}H_{20}N_2O \cdot 0,1,1 C_2H_2O_4$

30	Analyse CHN	Calculé	C	60.3	H	6.03	N	9.20
		Trouvé	C	60.6	H	6.15	N	9.35
P.F. : 166-168°C								

Exemple 2135 **4-[3-(1,2,3,4-Tétrahydronaphth-1-yloxy)propyl]-1H-**

imidaz 1

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : MeOH

5 FS : $C_{16}H_{20}N_2O \cdot 0,85 C_2H_2O_4$

Analyse CHN	Calculé	C	63.9	H	6.56	N	8.42
	Trouvé	C	63.9	H	6.42	N	8.50

P.F. : 171-173°C

Exemple 22

10

4-[3-(Indan-5-yloxy)propyl]-1H-imidazole

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

Solvant de cristallisation : MeOH

15 FS : $C_{15}H_{18}N_2O \cdot 0,8 C_2H_2O_4$

Analyse CHN	Calculé	C	63.4	H	6.28	N	8.91
	Trouvé	C	63.4	H	6.05	N	8.89

P.F. : 188-190°C

Exemple 23

20

4-[3-(3-N,N-Diméthylsulphonamidophénoxy)propyl]-1H-imidazole

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

25 Solvant de cristallisation : EtOH

FS : $C_{14}H_{19}N_3O_3S \cdot C_2H_2O_4$

Analyse CHN	Calculé	C	48.1	H	5.30	N	10.5
	Trouvé	C	48.3	H	4.94	N	10.4

P.F. : 142-144°C

30 **Exemple 24**

4-[3-(3-Hydroxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole

On procède comme décrit dans la voie de synthèse D.

Forme saline : OXALATE

35 Solvant de cristallisation : 2-PrOH

FS : $C_{12}H_{14}N_2O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,2 H_2O$

Analyse CHN	Calculé	C	53.9	H	5.30	N	8.98
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

	Trouvé	C	54.0	H	5.31	N	8.78
--	--------	---	------	---	------	---	------

P.F. : 138-140°C

5 Exemple 25

4-(3-[3-(Pent-2-ene-3-yl)phénoxy]propyl)-1H-imidazole

On procède comme décrit dans la voie de synthèse E.

Forme saline : Ditrifluoroacétate

10 Solvant de cristallisation : 2-PrOH

FS : $C_{17}H_{22}N_2O \cdot 0.2CF_3CO_2H$

Analyse CHN	Calculé	C	50.6	H	4.85	N	5.62
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

	Trouvé	C	50.5	H	4.82	N	5.40
--	--------	---	------	---	------	---	------

P.F. : 169-171°C

15 Exemple 26

4-[3-(4-Cyanométhylphénoxy)propyl]-1H-imidazole

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : base

20 Solvant de cristallisation : -

FS : $C_{14}H_{15}N_3O \cdot 0,5 H_2O$

Analyse CHN	Calculé	C	67.2	H	6.44	N	16.8
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

	Trouvé	C	67.4	H	6.44	N	16.5
--	--------	---	------	---	------	---	------

P.F. : 125-127°C

25 Exemple 27

4-[3-(4-Phénoxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole

On procède comme décrit dans la voie de synthèse A.

Forme saline : OXALATE

30 Solvant de cristallisation : EtOH

FS : $C_{18}H_{18}N_2O_2 \cdot 0,9 C_2H_2O_4$

Analyse CHN	Calculé	C	63.4	H	5.32	N	7.46
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

	Trouvé	C	63.6	H	5.35	N	7.48
--	--------	---	------	---	------	---	------

P.F. : 186-188°C

Exemple 28**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-propyl carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol
 5 d'isocyanate de propyle sont traités comme décrit dans
 l'exemple 1.

FS : $C_{10}H_{17}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (327.3)

Analyse CHN	Calculé	C	51.4	H	6.47	N	12.8
	Trouvé	C	51.4	H	6.55	N	12.7

10 Rendement : 20 % P.F. : 97-99°C

Exemple 29**N-Butyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol
 15 d'isocyanate de butyle sont traités comme décrit dans
 l'exemple 1.

FS : $C_{11}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (341.4)

Analyse CHN	Calculé	C	52.8	H	6.79	N	12.3
	Trouvé	C	52.9	H	6.78	N	12.2

20 Rendement : 25 % P.F. : 95-96°C

Exemple 30**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-pentyl carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol
 25 d'isocyanate de pentyle sont traités comme décrit dans
 l'exemple 1.

FS : $C_{12}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (359.9)

Analyse CHN	Calculé	C	53.4	H	7.14	N	11.7
	Trouvé	C	53.7	H	7.24	N	12.0

30 Rendement : 85 % P.F. : 91°C

Exemple 31**N-Hexyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol
 35 d'isocyanate d'hexyle sont traités comme décrit dans

l'exemple 1.

FS : $C_{13}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (373.9)

Analyse CHN	Calculé	C	54.6	H	7.41	N	11.2
	Trouvé	C	54.4	H	7.70	N	11.0

5 Rendement : 80 % P.F. : 86°C

Exemple 32

N-Heptyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol
10 d'isocyanate d'heptyle sont traités comme décrit dans
l'exemple 1.

FS : $C_{14}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (387.9)

Analyse CHN	Calculé	C	55.7	H	7.66	N	10.8
	Trouvé	C	56.0	H	7.68	N	10.8

15 Rendement : 40 % P.F. : 103-104°C

Exemple 33

3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-octyl carbamate

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol
20 d'isocyanate d'octyle sont traités comme décrit dans
l'exemple 1.

FS : $C_{15}H_{27}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (402.0)

Analyse CHN	Calculé	C	56.8	H	7.90	N	10.5
	Trouvé	C	56.8	H	7.93	N	10.5

25 Rendement : 40 % P.F. : 103-104°C

Exemple 34

3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-heptyl) carbamate

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol
30 d'isocyanate de 2-heptyle sont traités comme décrit dans
l'exemple 1.

FS : $C_{14}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (383.4)

Analyse CHN	Calculé	C	56.4	H	7.62	N	11.0
	Trouvé	C	56.2	H	7.75	N	10.7

35 Rendement : 65 % P.F. : 117-119°C

Exemple 35**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-octyl) carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol
 5 d'isocyanate de 2-octyle sont traités comme décrit dans
 l'exemple 1.

FS : $C_{15}H_{27}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (397.5)

Analyse CHN	Calculé	C	57.4	H	7.86	N	10.6
	Trouvé	C	57.3	H	7.72	N	10.5

10 Rendement : 80 % P.F. : 118-119°C

Exemple 36**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(3-méthylbutyl) carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol
 15 d'isocyanate de 3-méthylbutyle sont traités comme décrit
 dans l'exemple 1.

FS : $C_{12}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (359.9)

Analyse CHN	Calculé	C	53.4	H	7.14	N	11.7
	Trouvé	C	53.7	H	7.17	N	11.8

20 Rendement : 30 % P.F. : 99-100°C

Exemple 37**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-méthylbutyl) carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol
 25 d'isocyanate de 2-méthylbutyle sont traités comme décrit
 dans l'exemple 1.

FS : $C_{12}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (359.9)

Analyse CHN	Calculé	C	53.4	H	7.14	N	11.7
	Trouvé	C	53.5	H	7.08	N	11.4

30 Rendement : 55 % P.F. : 98-100,5°C

Exemple 38**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-pentyl) carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol
 35 d'isocyanate de 2-pentyle sont traités comme décrit dans

l' exemple 1.

FS : $C_{12}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (359.9)

Analyse CHN	Calculé	C	53.4	H	7.14	N	11.7
	Trouvé	C	53.7	H	7.09	N	11.6

5 Rendement : 35 %

P.F. : 114-116°C

Exemple 39

3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N,N-dipropyl carbamate

10 5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol de chlorure de N,N-dipropylcarbamoyl sont traités comme décrit dans l'exemple 1 et cristallisés en tant que hydrogénéoxalate depuis le diéthyléther et l'éthanol.

FS : $C_{13}H_{23}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4$ (343.4)

15	Analyse CHN	Calculé	C	52.5	H	7.34	N	12.2
		Trouvé	C	52.4	H	7.33	N	12.2

Rendement : 35 %

P.F. : 145-147°C

Exemple 40

N,N-Diallyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate

20 5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol de chlorure de N,N-diallylcarbamoyl sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

FS : $C_{13}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (369.9)

25	analyse CHN	Calculé	C	55.2	H	6.40	N	11.4
		Trouvé	C	55.2	H	6.13	N	11.6

Rendement : 20 %

P.F. : 56-57°C

Exemple 41

N-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxycarbonyl)pipéridine

30 5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol de chlorure de pipéridinecarbamoyl sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

FS : $C_{12}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (357.9)

35	Analyse CHN	Calculé	C	53.7	H	6.62	N	11.7
		Trouvé	C	54.0	H	6.61	N	11.7

Rendement : 70 %

P.F. : 97-99°C

Exemple 42

5 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-trans-(2-phénylcyclopropyl)
carbamate

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol de
isocyanate de trans-2-phénylcyclopropyle sont traités
comme décrit dans l'exemple 1.

FS : $C_{16}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (405.9)

10	Analyse CHN	Calculé	C	59.2	H	5.84	N	10.4
		Trouvé	C	59.4	H	5.96	N	10.2

Rendement : 45 %

P.F. : 107-109°C

Exemple 43

15 N-(4-Fluorophénylméthyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)éthyl
carbamate

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)éthanol.HCl et 5 mmol de
isocyanate de 4-fluorophénylméthyle sont traités comme
décrit dans l'exemple 1.

20 FS : $C_{13}H_{14}N_3O_2F \cdot C_4H_4O_4$ (379.3)

	Analyse CHN	Calculé	C	53.8	H	4.78	N	11.1
		Trouvé	C	53.8	H	4.80	N	11.0

Rendement : 60 %

P.F. : 139°C

Exemple 44

25

3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl N-(2-phénylpropyl) carbamate

5 mmol de 3-(1H-imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate de 2-
phénylpropyle (fraichement préparé à partir de 2-phénylpropylamine et de diphosgène dans
l'acétate d'éthyle (Japan Kokai Tokkyo Koho JP. 60, 162, 262 (05.07.1985); Chem. Abstr.
103, 215012) sont traités comme décrit à l'exemple 1.

30

$C_{16}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$ (407.9)

Analyse CHN :

calculé :	C	58.9	H	6.30	N	10.3
trouvé :	C	58.6	H	6.14	N	10.3

Rendement : 40 %

P.F. : 90°C.

Exemple 45

N-(3-(Trifluorométhyl)phénylméthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate de 3-(trifluorométhyl)phénylméthyle sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

FS : $C_{15}H_{16}N_3O_2F_3 \cdot C_4H_4O_4$ (443.4)

Analyse CHN	Calculé	C	51.5	H	4.55	N	9.48
	Trouvé	C	51.6	H	4.46	N	9.36

Rendement : 20 %

P.F. : 97-98°C

Exemple 46

N-Fluorén-9-yl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate de 9-fluorényle sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

FS : $C_{20}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (454.0)

Analyse CHN	Calculé	C	63.5	H	5.22	N	9.26
	Trouvé	C	63.6	H	5.23	N	9.38

Rendement : 50 %

P.F. : 174-175°C

Exemple 47

N-(4-(Trifluorométhoxy)phényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate de 4-(trifluorométhoxy)phényle sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

FS : $C_{14}H_{14}N_3O_3F_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (449.9)

Analyse CHN	Calculé	C	48.1	H	4.14	N	9.34
	Trouvé	C	48.3	H	4.19	N	9.32

Rendement : 95 %

P.F. : 119-121°C

Exemple 48

3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-thényle) carbamate

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate de 2-thényle sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

FS : $C_{12}H_{15}N_3O_2S.C_4H_4O_4.0,25H_2O$ (385.9)

5	Analyse CHN	Calculé	C	49.8	H	5.04	N	10.9
		Trouvé	C	50.2	H	5.09	N	10.9

Rendement : 80 %

P.F. : 103-105°C

Exemple 49

10 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-phényl thioncarbamate

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de thiocyanate de phényle sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

FS : $C_{13}H_{15}N_3OS.C_4H_4O_4$ (377.4)

15	Analyse CHN	Calculé	C	54.1	H	5.07	N	11.1
		Trouvé	C	53.7	H	5.12	N	11.1

Rendement : 55 %

P.F. : 129-131°C

Exemple 50

20 3-(1H-Imidazol-4-yl)-1-(4-méthylphényl)propanone

5 mmol d'ester de méthyle de l'acide 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanoïque sont dissouts à 0°C dans 10 ml de chlorure de thionyle. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le solvant est évacué sous pression réduite. Le résidu est dissout dans du toluène et ajouté à une solution de 15 mmol de $AlCl_3$ dans 20 ml de toluène. Après 30 minutes à 0°C, la réaction est mise au reflux pendant 5 heures. Le toluène est évaporé et le résidu est hydrolysé avec de l'eau. Une extraction au diéthyléther suivie d'une concentration donne une huile, qui est chauffée dans 30ml HCl 2N et 10 ml de THF.

Le THF est évaporé sous pression réduite et le triphénylméthanol est extrait au diéthyléther. La phase acqueuse est alcalnisée à l'aide d'ammoniac, le produit

brut est extrait avec du diéthyléther et purifié par chromatographie rotatoire. (éluant : chloroforme/méthanol (99/1-90/10), atmosphère ammoniacquée). Après évacuation du solvant sous pression réduite, le produit est

5 recristallisé en tant que maléate d'hydrogène depuis le diéthyléther et l'éthanol.

FS : $C_{13}H_{14}N_2 \cdot C_4H_4O_4$ (330.4)

Analyse CHN	Calculé	C	61.8	H	5.49	N	8.48
	Trouvé	C	61.8	H	5.52	N	8.50

10 Rendement : 35 % P.F. : 121°C

Exemple 51

3-(1H-Imidazol-4-yl)-4-phénylbut-1-ène

10 mmol de bromure de 3-phénylpropyltriphénylphosphonium,

15 10 mmol de (1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)méthanal (J.L. Kelley, C.A. Miller, E.W. Mc Lean, J. Med. Chem. 1977, 20, 721) et 12 mmol de potassium de t-butanolate sont agités pendant 24 heures dans 50 ml THF. Le solvant est évaporé sous pression réduite, hydrolysé avec de

20 l'eau et extrait à l'aide de chloroforme. L'extrait organique concentré est chauffé du reflux dans 30 ml HCl 2N et 30 ml d'acétone pendant 1 heure. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le triphénylméthanol est extrait à l'aide de diéthyléther. La phase aqueuse est

25 alcalinisée à l'aide d'ammoniac, le produit brut est extrait à l'aide de diéthyléther. La phase aqueuse est alcalinisée à l'aide de diéthyléther et cristallisé en tant que maléate d'hydrogène depuis le diéthyléther et l'éthanol.

30 FS : $C_{13}H_{14}N_2 \cdot C_4H_4O_4$ (314.3)

Analyse CHN	Calculé	C	65.0	H	5.77	N	8.91
	Trouvé	C	65.0	H	5.74	N	8.81

Rendement : 40 % P.F. : 114°C

Exemple 52

35 **3-(1H-Imidazol-4-yl)-4-phénylbutane**

3 mmol de (1H-Imidazol-4-yl)-4-phénylbut-1-ène (exemple 51) sont dissouts dans 50 ml de méthanol. On ajoute 70 mg Pd/C (10 %) et une réduction est opérée pendant 12 heures à une pression de 10 bar sous hydrogène.

5 La solution est filtrée et purifiée par chromatographie rotatoire. Le produit est cristallisé en tant que maléate d'hydrogène depuis le diéthyléther et l'éthanol.

FS : $C_{13}H_{16}N_2 \cdot C_4H_4O_4$ (316.4)

10	Analyse CHN	Calculé	C	64.5	H	6.37	N	8.86
		Trouvé	C	64.7	H	6.36	N	8.73

Rendement : 95 %

P.F. : 128-129°C

Exemple 53

15 **Cyclohexylméthyl-(1H-imidazol-4-yl)méthyl éther**

5 mmol de (1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)méthanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de cyclohexylméthane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : $C_{11}H_{18}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ (319.4)

20	Analyse CHN	Calculé	C	56.4	H	7.26	N	8.77
		Trouvé	C	56.3	H	7.19	N	8.94

Rendement : 40 %

P.F. : 104°C

Exemple 54

25 **(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)méthyl-(1H-imidazol-4-yl)méthyl éther**

5 mmol de (1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)méthanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de (bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)méthane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

30 FS : $C_{12}H_{18}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ (322.4)

	Analyse CHN	Calculé	C	59.6	H	6.88	N	8.69
		Trouvé	C	59.2	H	6.86	N	8.66

Rendement : 50 %

P.F. : 114°C

Exemple 55

3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-3-(4-méthylphényl)propyl éther
 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 3-(4-méthylphényl)propane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : $C_{16}H_{22}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ (374.4)

10	Analyse CHN	Calculé	C	64.2	H	7.00	N	7.48
		Trouvé	C	64.0	H	7.25	N	7.70

Rendement : 20 %

P.F. : 125-126°C

Exemple 56

3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-naphthylméthyl éther
 15 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 2-naphthylméthane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : $C_{17}H_{18}N_2O \cdot C_{10}H_6O_4$ (382.4)

20	Analyse CHN	Calculé	C	66.0	H	5.80	N	7.33
		Trouvé	C	65.8	H	5.76	N	7.06

Rendement : 40 %

P.F. : 93°C

Exemple 57

3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(4-biphényl)méthyl éther
 25 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 4-biphénylméthane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

30 FS : $C_{19}H_{20}N_2O \cdot C_{18}H_{12}O_4 \cdot 0,5H_2O$ (417.5)

30	Analyse CHN	Calculé	C	66.2	H	6.04	N	6.71
		Trouvé	C	66.0	H	5.88	N	6.74

Rendement : 30 %

P.F. : 122°C

Exemple 58**(3-(4-Trifluorométhyl)phényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther**

5 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 3-(4-trifluorométhyl)phénylpropane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : $C_{16}H_{19}N_2OF_3 \cdot C_4H_4O_4$ (428.4)

10	Analyse CHN	Calculé	C	56.1	H	5.41	N	6.54
		Trouvé	C	56.2	H	5.62	N	6.61

Rendement : 35 %

P.F. : 104°C

Exemple 59**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-quinolylméthyl éther**

5 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 2-quinolylméthane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

20 FS : $C_{16}H_{17}N_3O \cdot C_4H_4O_4$ (383.4)

	Analyse CHN	Calculé	C	62.7	H	5.52	N	11.0
		Trouvé	C	62.4	H	5.71	N	10.7

Rendement : 35 %

P.F. : 97°C

Exemple 60

25

3-(2,4-Dichlorophényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther

5 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 3-(2,4-dichlorophényl)propane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : $C_{15}H_{18}N_2OCl_2 \cdot C_4H_4O_4$ (429.3)

	Analyse CHN	Calculé	C	53.2	H	5.17	N	6.53
		Trouvé	C	53.2	H	5.33	N	6.23

35 Rendement : 30 %

P.F. : 119-120°C

Exemple 61**2-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)éthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther**

5 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 2-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)éthane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : $C_{15}H_{24}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (368.9)

10	Analyse CHN	Calculé	C	61.9	H	7.79	N	7.59
		Trouvé	C	61.6	H	7.72	N	7.72

Rendement : 55 %

P.F. : 94°C

Exemple 62

15 **3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-3-(4-méthoxyphényl)propyl éther**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 3-(4-méthoxyphényl)propane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : $C_{16}H_{22}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (394.9)

	Analyse CHN	Calculé	C	60.8	H	6.76	N	7.09
		Trouvé	C	60.6	H	6.69	N	7.09

Rendement : 50 %

P.F. : 116°C

25 Exemple 63

3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-phényléthyl éther

5 mmol de Chlorure de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propane préparés à partir de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol avec du chlorure de thionyle, et 15 mmol de 2-phényléthanolate de sodium sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : $C_{14}H_{18}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ (346.4)

35	Analyse CHN	Calculé	C	62.4	H	6.40	N	8.09
		Trouvé	C	62.2	H	6.47	N	8.06

Rendement : 15 %

P.F. : 89-91°C

Exemple 64**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-heptyl éther**

5 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure d'heptane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : $C_{13}H_{24}N_2O.C_4H_4O_4$ (340.4)

10	Analyse CHN	Calculé	C	60.0	H	8.29	N	8.23
		Trouvé	C	59.6	H	8.23	N	8.18

Rendement : 55 %

P.F. : 88°C

Exemple 65**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(2-méthylpropyl)éther**

15 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de 2-méthylpropane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : $C_{10}H_{18}N_2O.C_4H_4O_4$ (298.3)

20	Analyse CHN	Calculé	C	56.4	H	7.43	N	9.39
		Trouvé	C	56.6	H	7.23	N	9.21

Rendement : 30 %

P.F. : 82°C

Exemple 66**2-(Cyclohexyléthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther**

25 5 mmol de Chlorure de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propane (voir exemple 63) et 15 mmol de 2-cyclohexyléthanolate de sodium sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : $C_{14}H_{24}N_2O.C_4H_4O_4$ (352.4)

30	Analyse CHN	Calculé	C	61.4	H	8.01	N	7.95
		Trouvé	C	61.2	H	8.05	N	7.95

Rendement : 45 %

P.F. : 96°C

Exemple 67

35 **3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(pent-4-ynyl)éther**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure de pent-4-ine sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : $C_{11}H_{16}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ (317.3)

5	Analyse CHN	Calculé	C	56.8	H	6.67	N	8.83
		Trouvé	C	56.9	H	6.42	N	8.77

Rendement : 40 %

P.F. : 74°C

Exemple 68

10 **3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-(phénoxy)éthyl éther**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure 2-phénoxyéthane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : $C_{14}H_{18}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (366.9)

15	Analyse CHN	Calculé	C	58.9	H	6.18	N	7.64
		Trouvé	C	58.7	H	6.15	N	7.64

Rendement : 40 %

P.F. : 96°C

Exemple 69

20 **3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-4-(méthylthio)phénylméthyl éther**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de chlorure 4-(méthylthio)phénylméthane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : $C_{14}H_{18}N_2OS \cdot C_4H_4O_4$ (378.5)

25	Analyse CHN	Calculé	C	57.1	H	5.86	N	7.40
		Trouvé	C	57.2	H	5.84	N	7.25

Rendement : 50 %

P.F. : 108°C

30 Exemple 70

3-(4-Fluorophényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)prop-2-ényl éther

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)prop-2-énolate de sodium et de chlorure de 3-(4-fluoro-

phényl)propane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : $C_{15}H_{17}N_2OF.C_4H_4O_4$ (376.4)

Analyse CHN	Calculé	C	60.6	H	5.62	N	7.44
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

5		Trouvé	C	60.4	H	5.55	N	7.69
---	--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 20 %

P.F. : 130-132°C

Exemple 71

3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(diphénylméthyl) éther

10 5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol de chlorure de diphénylméthane dans 50 ml d'acétonitrile sont mis au reflux pendant 4-5 heures, le solvant est évaporé et le résidu purifié par chromatographie rotatoire (éluant : chloroforme/méthanol (90-99/10-1),
15 atmosphère ammoniacuée). Après évacuation du solvant sous pression réduite, le résidu est cristallisé en tant que maléate d'hydrogène depuis le diéthyl éther et l'éthanol.

FS : $C_{19}H_{20}N_2O.C_4H_4O_4$ (408.5)

Analyse CHN	Calculé	C	67.6	H	5.92	N	6.85
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

20		Trouvé	C	67.4	H	5.92	N	6.86
----	--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 55 %

P.F. : 105-107°C

Exemple 72

((4-Fluorophényl)phénylméthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther

25 5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol de chlorure de (4-fluorophényl)phénylméthane sont traités comme décrit dans l'exemple 71.

FS : $C_{19}H_{19}N_2OF.C_4H_4O_4$ (426.4)

30	Analyse CHN	Calculé	C	64.8	H	5.44	N	6.57
----	-------------	---------	---	------	---	------	---	------

		Trouvé	C	64.7	H	5.34	N	6.76
--	--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 65 %

P.F. : 90°C

Exemple 73

35 **Bis(4-fluorophényl)méthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl**

éther

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol de chlorure de bis(4-fluorophényl)méthane sont traités comme décrit dans l'exemple 71.

5 FS : $C_{19}H_{18}N_2OF_2 \cdot C_4H_4O_4$ (444.4)

Analyse CHN	Calculé	C	62.2	H	4.98	N	6.30
	Trouvé	C	61.9	H	4.98	N	6.29

Rendement : 40 %

P.F. : 107-109°C

Exemple 74

10

2-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-1-phényléthanone

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 5 mmol de 2-bromo-1-phényléthanone sont mis à agitation pendant 72 heures dans le chlorure de méthylène. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu mis au reflux pendant 1 heure dans 30 ml HCl 2N et 30 ml d'acétone. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le triphénylméthanol est extrait à l'aide de diéthyléther. La phase aqueuse est alcalinisée avec de l'ammoniac, le produit brut est extrait au diéthyléther, purifié par chromatographie rotatoire et cristallisé en tant que maléate d'hydrogène depuis le diéthyléther et l'éthanol.

15

20

FS : $C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (360.4)

25	Analyse CHN	Calculé	C	60.0	H	5.59	N	7.77
		Trouvé	C	60.0	H	5.73	N	7.77

Rendement : 80 %

P.F. : 85-86°C

Exemple 75**2-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-1-(3-nitrophényl)éthanone**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 5 mmol de 2-bromo-1-(3-nitrophényl)éthanone sont traités comme décrit dans l'exemple 74.

35 FS : $C_{14}H_{15}N_3O_4 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$ (423.4)

Analyse CHN	Calculé	C	51.1	H	5.00	N	9.92
	Trouvé	C	51.4	H	4.73	N	10.1
Rendement : 35 %				P.F. : 117-118°C			

Exemple 76

5

4-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butan-2-one

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol,
 6 mmol de triphénylphosphine, et 5 mmol de 4-(4-hydroxyphényl)butan-2-one sont dissouts sous azote au
 10 froid. 6 mmol diéthylazodicarboxylate, dissouts dans 4 ml THF, sont ajoutés et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 48 heures. Après évacuation du solvant sous pression réduite et une chromatographie en colonne (éluant : éthylacétate), le résidu est dissout
 15 dans 10 ml THF et 30 ml de HCl 2N, et chauffé à 70°C pendant 2 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le triphénylméthanol est extrait à l'aide de diéthyléther. La phase aqueuse est neutralisée avec du carbonate de potassium et le produit extrait avec du
 20 diéthyléther. La solution d'éther est séchée et évaporée pour obtenir une huile qui est cristallisée en tant que maléate d'hydrogène depuis le diéthyléther et l'éthanol.

FS : $C_{16}H_{20}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ (397.4)

Analyse CHN	Calculé	C	60.4	H	6.34	N	7.05
	Trouvé	C	60.5	H	6.28	N	7.43

Rendement : 75 %

P.F. : 104°C

Exemple 77**(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)carbaldéhyde**

30 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de 4-hydroxyphénylcarbaldéhyde sont traités comme décrit dans l'exemple 76.

FS : $C_{13}H_{14}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (346.3)

Analyse CHN	Calculé	C	59.0	H	5.24	N	8.08
	Trouvé	C	58.9	H	5.51	N	8.24

35

Rendement : 85 %

P.F. : 120°C

Exemple 78**(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone**

5 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol
et 6 mmol de (4-hydroxyphényl)éthanone sont traités comme
décrit dans l'exemple 76.

FS : $C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (360.4)

10	Analyse CHN	Calculé	C	60.0	H	5.59	N	7.77
		Trouvé	C	59.8	H	5.86	N	7.56

Rendement : 80 %

P.F. : 118°C

Exemple 79**(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propanone**

15 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol
et 6 mmol de 4-hydroxyphénylpropanone sont traités comme
décrit dans l'exemple 76.

FS : $C_{15}H_{18}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (374.4)

20	Analyse CHN	Calculé	C	61.0	H	5.92	N	7.46
		Trouvé	C	61.0	H	5.88	N	7.42

Rendement : 80 %

P.F. : 136°C

Exemple 80**(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-2-****méthylpropanone**

25 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol
et 6 mmol de (4-hydroxyphényl)-2-méthylpropanone sont
traités comme décrit dans l'exemple 76.

FS : $C_{16}H_{20}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ (397.4)

30	Analyse CHN	Calculé	C	60.4	H	6.34	N	7.05
		Trouvé	C	60.5	H	6.03	N	7.03

Rendement : 85 %

P.F. : 95°C

Exemple 81

35 **Cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)**

cétone

Méthode 1 : 5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium, 10 mmol de 4-chloro-4'-fluorobutyrophénone et 30 mmol de NaH (60 % en suspension dans l'huile minérale) sont chauffés pendant 48 h dans du toluène au reflux. Le mélange réactionnel est traité comme décrit à l'exemple 5. Rendement : 40 %.

Méthode 2 : 5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de cyclopropyl-(4-hydroxyphényl)cétone sont traités comme décrit dans l'exemple 76. Rendement 80 %.

Méthode 3 : 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium, 10 mmol de cyclopropyl-4-fluorophénylcétone et 10 mmol NaH (60 % en suspension dans l'huile minérale) sont chauffés pendant 4 heures dans du toluène sous reflux. Le mélange réactionnel est alors traité comme décrit dans l'exemple 5. Rendement 40 %.

FS : $C_{16}H_{18}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (386,4)

20	Analyse CHN	Calculé	C	62.2	H	5.74	N	7.25
		Trouvé	C	62.5	H	5.81	N	7.20

P.F. : 118-125°C

Exemple 82

25 **Cyclobutyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)cétone**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de cyclobutyl-(4-hydroxyphényl)cétone sont traités comme décrit dans l'exemple 76.

30 FS : $C_{17}H_{20}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (404.9)

30	Analyse CHN	Calculé	C	62.3	H	6.10	N	6.92
		Trouvé	C	62.0	H	6.02	N	7.18

Rendement : 80 %

P.F. : 130°C

By way of this e-mail, I am seeking your initial input to the performance appraisal for Shawn Armstrong. At your earliest convenience, please provide your assessment of her performance within each of the areas outlined below. Our deadline for having all of these reviews completed and received by Human Resources is February 22. Therefore, I will set up a time, probably during the second week of February, for us to discuss Shawn's performance.

1. Quality (the accuracy, thoroughness and acceptability of work performed)
2. Productivity (the quantity and efficiency of work produced in a specified period of time)
3. Job Knowledge (the practical/technical skills and information used on the job)
4. Availability (the extent to which an employee is punctual, observes prescribed work breaks/meal periods and the overall attendance record)
5. Independence (the extent of work performed with little or no supervision)
6. Adherence to Policy (the extent to which employee follows department/company safety and conduct rules and other regulations, and observes good housekeeping practices)
7. Interpersonal Relationships (the willingness and demonstrated ability to cooperate, work and communicate with co-workers, supervisors and subordinates)

Additionally, if applicable, please provide input to the following questions:

1. What outstanding accomplishments or abilities has the employee shown in the performance of work since the last review?
2. Along what lines do you think the employee needs improvement in the present job?
3. What are your suggestions for helping the employee in the present job? Future jobs?
4. What interest has this employee demonstrated for future growth and advancement in the present department or elsewhere in the company?

Please rate this employee's overall performance in comparison to position specifications.
O = Outstanding – Performance is exceptional in all areas and is easily recognizable as being far superior to others.

V = Very Good – Results clearly exceed most position requirements. Performance is of high quality and is achieved on a consistent basis.

G = Good - Competent and dependable level of performance. Meets performance standards of the job.

I = Improvement Needed – Performance is deficient in certain areas. Improvement is necessary.

N = Not Rated – Not applicable or too soon to rate.

Exemple 83**Cyclopentyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
cétone**

5 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol
et 6 mmol de cyclopentyl-(4-hydroxyphényl)cétone sont
traités comme décrit dans l'exemple 76.

FS : $C_{18}H_{22}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (419.0)

10	Analyse CHN	Calculé	C	63.1	H	6.38	N	6.69
		Trouvé	C	63.3	H	6.46	N	6.94

Rendement : 80 %

P.F. : 141°C

Exemple 84**Cyclohexyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)**

15 **cétone**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol
et 6 mmol de cyclohexyl-(4-hydroxyphényl)cétone sont
traités comme décrit dans l'exemple 76.

FS : $C_{19}H_{24}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (428.5)

20	Analyse CHN	Calculé	C	64.5	H	6.59	N	6.54
		Trouvé	C	64.6	H	6.32	N	6.82

Rendement : 80 %

P.F. : 103°C

Exemple 85

25

(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)phényl cétone

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol
et 6 mmol de 4-hydroxybenzophénone sont traités comme
décrit dans l'exemple 76.

30 FS : $C_{19}H_{18}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (426.9)

	Analyse CHN	Calculé	C	64.7	H	5.31	N	6.56
		Trouvé	C	64.7	H	5.23	N	6.59

Rendement : 70 %

P.F. : 126°C

Exemple 86**(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-4-fluorophényl
cétone**

5 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol
et 5 mmol de 4-fluoro-4'-hydroxybenzophénone sont traités
comme décrit dans l'exemple 76.

FS : $C_{19}H_{17}N_2O_2F \cdot C_4H_4O_4$ (440.4)

10	Analyse CHN	Calculé	C	62.7	H	4.81	N	6.36
		Trouvé	C	62.6	H	4.83	N	6.43

Rendement : 80 %

P.F. : 125-127°C

Exemple 87**(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)méthanol**

15 2 mmol de (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
carbaldéhyde (exemple 77) sont mis dans une suspension de
0,5 mmol $LiAlH_4$ dans 10 ml THF anhydre puis le mélange
réactionnel est mis au reflux pendant 1 heure. 5 ml de
NaOH 2N sont ajoutés, la phase organique séparée, lavée à
20 l'eau et séchée avec du carbonate de sodium.

Après élimination du solvant sous pression réduite,
le résidu est cristallisé en tant que maléate d'hydrogène
depuis le diéthyléther et l'éthanol.

FS : $C_{13}H_{16}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (352.9)

25	Analyse CHN	Calculé	C	57.9	H	5.86	N	7.94
		Trouvé	C	58.0	H	5.83	N	7.77

Rendement : 50 %

P.F. : 134°C

Exemple 88**1-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanol**

30 2 mmol de (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
éthanone (exemple 78) sont traités comme décrit dans
l'exemple 87.

FS : $C_{14}H_{18}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (366.9)

35	Analyse CHN	Calculé	C	58.9	H	6.18	N	7.64
----	-------------	---------	---	------	---	------	---	------

Trouvé	C	58.8	H	6.22	N	7.62
--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 55 %

P.F. : 95°C

Exemple 89

5 **1-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-2-méthylpropanol**

2 mmol de (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-2-méthylpropanone (exemple 80) sont traités comme décrit dans l'exemple 87.

10 FS : $C_{16}H_{22}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (390.4)

Analyse CHN	Calculé	C	61.5	H	6.71	N	7.71
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

	Trouvé	C	61.2	H	6.63	N	7.42
--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 55 %

P.F. : 139°C

Exemple 90

15

Cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)méthanol

2 mmol de Cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)cétone (exemple 81) sont traités comme décrit dans l'exemple 87.

20

FS : $C_{16}H_{20}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (388.4)

Analyse CHN	Calculé	C	61.9	H	6.23	N	7.21
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

	Trouvé	C	61.9	H	6.29	N	7.12
--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 70 %

P.F. : 84-85°C

25

Exemple 91

(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butanone

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol (4-hydroxyphényl)butanone sont traités comme décrit dans l'exemple 76.

30

FS : $C_{16}H_{20}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$ (406.4)

Analyse CHN	Calculé	C	59.1	H	6.45	N	6.89
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

	Trouvé	C	59.2	H	6.23	N	7.30
--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 78 %

P.F. : 87°C

Exemple 92

(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone oxime
 1,2 mmol de (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
 5 éthanone (exemple 78), 2,4 mmol d'hydrochlorure
 d'hydroxylamine et 4,8 mmol de NaOH sont chauffés sous
 reflux dans 10 ml d'eau et 10 ml d'éthanol pendant 7
 heures. Le mélange est concentré sous pression réduite,
 alcalinisé avec une solution saturée de K_2CO_3 , et le
 10 produit brut est filtré et lavé avec de l'eau. Le produit
 est cristallisé en tant que maléate d'hydrogène depuis le
 diéthyléther et l'éthanol.

FS : $C_{14}H_{17}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ (384.4)

Analyse CHN	Calculé	C	56.2	H	5.76	N	10.9
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

15		Trouvé	C	56.4	H	5.60	N	10.9
----	--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 31 %

P.F. : 141-144°C

Exemple 93

(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone
 20 O-méthyl oxime
 1,2 mmol de (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
 éthanone (exemple 78) et 2,4 mmol d'hydro chlorure de O-
 méthylhydroxylamine sont traités comme décrit dans
 l'exemple 92.

25 FS : $C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (389.4)

Analyse CHN	Calculé	C	58.6	H	5.95	N	10.8
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

	Trouvé	C	58.3	H	5.96	N	10.9
--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 42 %

P.F. : 124-126°C

Exemple 94

30 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propan-2-one
 5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol
 et 6 mmol de (4-hydroxyphényl)propan-2-one sont traités
 comme décrit dans l'exemple 76.

35 FS : $C_{15}H_{18}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ (383.4)

Analyse CHN	Calculé	C	59.5	H	6.05	N	7.31
	Trouvé	C	59.3	H	6.00	N	7.66
Rendement : 70 %				P.F. : 89°C			

Exemple 95

5

3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-4-méthoxyphényl éther

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de 4-méthoxyphénol sont traités comme décrit dans l'exemple 76.

10 FS : $C_{13}H_{16}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (352.9)

Analyse CHN	Calculé	C	57.9	H	5.86	N	7.94
	Trouvé	C	57.7	H	5.71	N	8.01

Rendement : 85 % P.F. : 126°C

Exemple 96

15

N-(4-Acétylphényl)-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate d'acétylphényl sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

20 FS : $C_{15}H_{17}N_3O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (407.9)

Analyse CHN	Calculé	C	56.0	H	5.31	N	10.3
	Trouvé	C	56.0	H	5.20	N	10.3

Rendement : 36 % P.F. : 158-159°C

Exemple 97

25

N-(3-Acétylphényl)-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate de 3-acétylphényl sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

30 FS : $C_{15}H_{17}N_3O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (407.9)

Analyse CHN	Calculé	C	56.0	H	5.31	N	10.3
	Trouvé	C	56.2	H	5.29	N	10.2

Rendement : 46 % P.F. : 136-137°C

Exemple 98**4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)butan-2-one**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 10 mmol de 3-butèn-2-one sont chauffés à 40°C pendant 1 heure dans 20 ml d'acétonitrile et une goutte de H₂SO₄ conc. Le mélange est neutralisé avec du Na₂CO₃, le solvant est évaporé et le résidu purifié par chromatographie en colonne (éluant : chlorure de méthylène/méthanol (90/10), atmosphère ammoniquée). Après élimination du solvant sous pression réduite, le produit est recristallisé en tant que maléate d'hydrogène depuis le diéthyléther et l'éthanol.

FS : C₁₀H₁₆N₂O.C₄H₄O₄.0,5H₂O (321.3)

15	Analyse CHN	Calculé	C	52.3	H	6.59	N	9.16
		Trouvé	C	51.9	H	6.45	N	9.07

Rendement : 30 %

P.F. : 56°C

Exemple 99**3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-méthoxyéthyl éther**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 7 mmol de chlorure de 2-méthoxyéthane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : C₉H₁₆N₂O₂.C₄H₄O₄ (247.3)

25	Analyse CHN	Calculé	C	48.2	H	6.61	N	10.2
		Trouvé	C	48.6	H	6.98	N	10.6

Rendement : 20 %

P.F. : 130-132°C

Exemple 100**3-Cyclopentylpropyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther**

5 mmol de 3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et du chlorure de 3-cyclopentylphénylpropane sont traités comme décrit dans l'exemple 5.

FS : C₁₄H₂₄N₂O.C₄H₄O₄ (352.4)

35	Analyse CHN	Calculé	C	61.4	H	8.01	N	7.95
----	-------------	---------	---	------	---	------	---	------

Trouvé C 61.2 H 8.05 N 7.98

Rendement : 70 %

P.F. : 101°C

Exemple 101

5 **3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-isopropyl carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate d'isopropyle sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

FS : $C_{10}H_{17}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (331.8)

10 Analyse CHN Calculé C 50.7 H 6.53 N 12.7

Trouvé C 50.8 H 6.29 N 12.6

Rendement : 45 %

P.F. : 118-119°C

Exemple 102

15 **N-(3,3-Diphénylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

5 mmol de 3-(1H-Imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate de 3,3-diphénylpropyle sont traités comme décrit dans l'exemple 1.

20 FS : $C_{22}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (479.5)

Analyse CHN Calculé C 65.1 H 6.10 N 8.76

Trouvé C 65.0 H 6.18 N 8.63

Rendement : 61 %

P.F. : 126-128°C

Exemple 103

25

(1H-Imidazol-4-yl)nonane

10 mmol de bromure de nonyltriphénylphosphonium, 10 mmol de (1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)méthanal (voir exemple 51) sont traités comme décrit dans l'exemple 51.

30 Le produit de cette réaction ((1H-imidazol-4-yl)non-1-ène) est traité comme décrit dans l'exemple 52.

FS : $C_{12}H_{22}N_2 \cdot C_2H_2O_4$ (284.4)

Analyse CHN Calculé C 59.1 H 8.51 N 9.85

Trouvé C 59.1 H 8.39 N 9.79

35 Rendement : 10 %

P.F. : 137-138°C

Exemple 104**3-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propénal**

5 mmol de (4-(3-(1-Triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)carbaldéhyde (intermédiaire de l'exemple 77) et 5 mmol de bromure d'éthynylmagnésium sont dissouts dans 20 ml THF et mis au reflux pendant 1 h. Le solvant est évaporé et le résidu chauffé pendant 2 h dans 50 ml de HCl 2N. Les sous-produits lipophiles sont extraits avec du diéther. La phase aqueuse est alcalinisée avec de l'ammoniac, le produit brut est extrait avec du diéther et purifié par chromatographie rotatoire (éluant : chloroforme/méthanol (99/1 - 90/10), atmosphère ammoniacée). Après élimination du solvant sous pression réduite, le produit est recristallisé en tant que maléate d'hydrogène depuis le diéther et l'éthanol.

FS : $C_{15}H_{16}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ (381.4)

Analyse CHN	Calculé	C	59.8	H	5.55	N	7.35
	Trouvé	C	59.5	H	5.37	N	7.99

Rendement : 36 %

P.F. : 119-121°C

Exemple 105**4-[3-(4-Ethoxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit à la voie de synthèse A.

Forme saline : oxalate

Solvant de cristallisation : 2-PROH : Et₂O

FS : $C_{14}H_{18}N_2O_2 \cdot 0,8C_2H_2O_4$

Analyse CHN	Calculé	C	58.8	H	6.21	N	8.80
	Trouvé	C	59.0	H	6.35	N	8.94

P.F. : 191-193°C

Exemple 106**4-[2-(3-Propanoylphénoxy)éthyl]-1H-imidazole**

On procède comme décrit à la voie de synthèse F.

Forme saline : oxalate

Solvant de cristallisation : EtOH

FS : $C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot 0,8C_2H_2O_4$

5	Analyse CHN	Calculé	C	59.2	H	5.61	N	8.86
		Trouvé	C	59.5	H	5.62	N	8.85
P.F. : 148-150°C								

Exemple 107

4-[3-(3-Hydroxyiminométhylène-phénoxy)propyl]-1H-imidazole

10 On procède comme décrit à la voie de synthèse ci-dessous.

Forme saline : oxalate

Solvant de cristallisation : 2-PrOH : Et₂O

FS : $C_{13}H_{15}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4$

15	Analyse CHN	Calculé	C	53.7	H	5.50	N	12.5
		Trouvé	C	53.7	H	5.11	N	12.5
P.F. : 120-122°C								

Préparation du 4-[3-(3-Hydroxyiminométhylène-phénoxy)propyl]-1H-imidazole oxalate

20 Un mélange d'hydrochlorure d'hydroxylamine (0,5 : 7,24 mmol) et d'acétate de sodium (1 g ; 0,012 mmol) dans 10 ml d'eau est agité pendant 10 min. Puis, une solution de 4-[3-(3-formylphénoxy)propyl]-1H-imidazole (0,25 g ; 1,08 mmol) dans 3 ml d'éthanol est ajoutée lentement et le mélange est chauffé à 80°C pendant 2 heures. Le solvant

25 est éliminé sous pression réduite, et il reste un résidu blanc qui est extrait avec du chloroforme (3 x 100 ml). Les extraits chloroformiques combinés sont séchés (Mg SO₄) et évaporés sous pression réduite en laissant une huile (0,11 g). Cette dernière est dissoute dans du 2-

30 propanol (3 ml) et traitée avec un excès d'acide oxalique (1,5 équiv.) dans 2 ml de 2-propanol. Le produit, qui est précipité par addition de diéthyléther, est filtré, lavé avec du diéthyléther et a un point de fusion de 120-122°C.

Exemple 108

4-[3-(3-Formylphénoxy)propyl]-1H-imidazole

On procède comme décrit à la voie de synthèse A.

5 **Forme saline : oxalate**

Solvant de cristallisation : EtOH

$$\text{FS} : \text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,85\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$$

Analyse CHN	Calculé	C	57.6	H	5.22	N	9.31
	Trouvé	C	57.3	H	4.89	N	9.65

10 P.F. : 158-160°C

Example 109

4-[3-(4-Benzyloxyphenoxy)propyl]-1H-imidazole

On procède comme décrit à la voie de synthèse A.

15 Forme saline : base

Solvant de cristallisation : EtOH

FS : $C_{19}H_{20}N_2O_2 \cdot 0,85H_2O$

Analyse CHN	Calculé	C	70.9	H	6.73	N	8.70
	Trouvé	C	70.9	H	6.44	N	8.55

20 P.F. : 135-137°C

Exemple 110**3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-N-(2-méthylbut-2-yl)carbamate**

5 mmol d'acide 2,2-diméthylbutyrique, 5 mmol de triéthylamine et 5 mmol de phosphorazidate de diphényle dans 30 ml d'acétonitrile anhydre sont agitées à 20°C pendant 45 minutes, puis sont portées à reflux pendant 30 minutes. 6 mmol de 3-(1H-imidazol-4-yl)propanol.HCl sont ajoutées et sont portées à reflux pendant 40 heures. Le mélange est évaporé et le résidu dissous dans l'éther diéthylique. La solution est lavée successivement avec 30 ml d'acide citrique aqueux à 5 %, 30 ml d'H₂O et 30 ml de NaHCO₃ aqueux saturé. La couche organique est évaporée et le résidu est purifié par chromatographie rotatoire (éluant : chloroforme/méthanol (99/1-90/10)). Après élimination du solvant sous pression réduite, le résidu est cristallisé sous forme de l'hydrogénooxalate dans l'éther diéthylique et l'éthanol.

$$C_{12}H_{21}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 \quad (329,4)$$

Analyse CHN	Calculé	C	51,1	H	7,04	N	12,8
	Trouvé	C	51,1	H	6,93	N	13,1

Rendement : 15 %

P.F. : 129-130°C

Exemple 111**N-(2,2-diméthylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

5 mmol d'acide 3,3-diméthylbutyrique, 5 mmol de triéthylamine et 5 mmol de phosphorazidate de diphényle sont traitées comme décrit dans l'exemple 110.

$$C_{12}H_{21}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,5H_2O \quad (338,4)$$

Analyse CHN	Calculé	C	49,7	H	7,15	N	12,4
	Trouvé	C	49,8	H	6,81	N	12,3

Rendement : 20 %

P.F. : 131-132°C

Exemple 112**3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-N-prop-2-ényl carbamate**

5 mmol de 3-(1H-imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate de prop-2-ényle sont traitées comme décrit dans l'exemple 1.

$$C_{10}H_{15}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \quad (325,3)$$

Analyse CHN	Calculé	C 51,7	H 5,89	N 12,9
	Trouvé	C 51,5	H 5,84	N 12,8

Rendement : 90 %

P.F. : 88°C

Exemple 1135 **3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-N-(3-phénylpent-3-yl) carbamate**

5 mmol d'acide 2-éthyl-2-phénylbutyrique, 5 mmol de triéthylamine et 5 mmol de phosphorazidate de diphenyle sont traitées comme décrit dans l'exemple 110.

 $C_{18}H_{25}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,5H_2O$ (414,5)

10	Analyse CHN	Calculé	C 58,0	H 6,81	N 10,1
		Trouvé	C 57,7	H 6,87	N 9,77

Rendement : 35 %

P.F. : 147-148°C

Exemple 114

N-(1,1-diphényléthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate

15 5 mmol d'acide 2,2-diphénylpropionique, 5 mmol de triéthylamine et 5 mmol de phosphorazidate de diphenyle sont traitées comme décrit dans l'exemple 110.

 $C_{21}H_{23}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,25H_2O$ (444,0)

20	Analyse CHN	Calculé	C 62,2	H 5,79	N 9,46
		Trouvé	C 62,4	H 5,80	N 9,46

Rendement : 45 %

P.F. : 131-132°C

Exemple 115

N-(3,5-diméthylphényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate

25 5 mmol de 3-(1H-imidazol-4-yl)propanol.HCl et 5 mmol d'isocyanate de 3,5-diméthylphényle sont traitées comme décrit dans l'exemple 1.

 $C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (393,9)

30	Analyse CHN	Calculé	C 57,9	H 6,01	N 10,7
		Trouvé	C 57,9	H 6,22	N 10,6

Rendement : 40 %

P.F. : 107-108°C

Exemple 116

(1,1-diméthyléthyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)éthyl éther

35 2 mmol de 2-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)éthanol et 4 mmol de trichloroacétimide de tert-butyle sont dissoutes dans 4 ml de cyclohexane et 2 ml de dichlorométhane. Après addition de

120 µl d'éthérate de trifluorure de bore, la solution est agitée à 60-70°C pendant 18 heures. La filtration du mélange réactionnel et l'évaporation du solvant sont suivies d'une détritylation dans 2 ml d'éthanol, 2 ml d'acétone et 15 ml d'HCl 2 N à 70°C. L'éthanol et l'acétone sont éliminés sous pression réduite et le triphénylméthanol est extrait avec de l'éther diéthylique. La couche aqueuse est alcalinisée avec de l'ammoniac et extraite avec de l'éther diéthylique. L'évaporation du solvant et la purification finale par chromatographie sur colonne (éluant : dichlorométhane/méthanol : 90/10) fournissent le produit sous forme d'une huile qui est cristallisée sous forme de l'hydrogénooxalate dans de l'éthanol et de l'éther diéthylique.

$C_9H_{16}N_2O \cdot 0,8C_2H_2O_4$ (240,3)

Analyse CHN	Calculé	C 53,0	H 7,38	N 11,7
	Trouvé	C 53,1	H 7,38	N 11,6

Rendement : 15 %

P.F. : 168°C

Exemple 117

(1,1-diméthyléthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 10 mmol de trichloroacétimide de tert-butyle sont traitées comme décrit dans l'exemple 116. Le composé du titre est cristallisé sous forme de l'hydrogénomaléate dans de l'éthanol et de l'éther diéthylique.

$C_{10}H_{18}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (302,8)

Analyse CHN	Calculé	C 55,5	H 7,49	N 9,25
	Trouvé	C 55,8	H 7,30	N 9,12

Rendement : 15 %

P.F. : 132°C

Exemple 118

3-(1H-imidazol-4-yl)propyl- prop-2-ényl éther

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 5 mmol de 3-bromoprop-1-ène sont traitées comme décrit dans l'exemple 5. Le composé du titre est cristallisé sous forme de l'hydrogénooxalate à partir d'éthanol et d'éther diéthylique.

$C_9H_{14}N_2O \cdot 0,8C_2H_2O_4$ (238,3)

Analyse CHN	Calculé	C 53,4	H 6,60	N 11,8
	Trouvé	C 53,3	H 6,61	N 11,6
Rendement : 20 %		P.F. : 158-159°C		

Exemple 119**5 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-pent-4-ényl éther**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 5 mmol de 5-bromopent-1-ène sont traitées comme décrit dans l'exemple 5. Le composé du titre est cristallisé sous forme de l'hydrogénooxalate à partir d'éthanol et d'éther diéthylique.

10 $C_{11}H_{18}N_2O \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,75H_2O$ (297,8)

Analyse CHN	Calculé	C 52,4	H 7,28	N 9,41
	Trouvé	C 52,6	H 7,03	N 9,56

Rendement : 15 % P.F. : 156°C

Exemple 120**15 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-prop-2-ynyl éther**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 5 mmol de 3-bromoprop-1-yne sont traitées comme décrit dans l'exemple 5. Le composé du titre est cristallisé sous forme de l'hydrogénooxalate à partir d'éthanol et d'éther diéthylique.

20 $C_9H_{12}N_2O \cdot 0,75C_2H_2O_4$ (231,7)

Analyse CHN	Calculé	C 54,4	H 5,87	N 12,1
	Trouvé	C 54,2	H 5,85	N 12,0

Rendement : 20 % P.F. : 148°C

Exemple 121**25 (4-butylphényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther**

0,8 mmol de cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)cétone (exemple 61), 4 mmol d'hydrate d'hydrazine et 3,2 mmol de KOH dans 30 ml de triéthylèneglycol sont portées à reflux pendant 2 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit brut est extrait avec du dichlorométhane et purifié par chromatographie rotatoire (éluant : dichlorométhane/méthanol (99/1)-(90/10), atmosphère d'ammoniac). Le produit est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate à partir d'éther diéthylique et d'éthanol.

35 $C_{16}H_{22}N_2O \cdot 0,75C_2H_2O_4$ (325,9)

Analyse CHN	Calculé	C	64,5	H	7,27	N	8,60
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

	Trouvé	C	64,2	H	7,54	N	8,41
--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 20 %

P.F. : 193°C

Exemple 1225 **(4-éth-1-ynylphényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther**

10 mmol de 3-(1H-imidazol-4-yl)propanol sont mises à réagir avec 12 mmol de dicarbonate de di-tert-butyle dans 20 ml d'acéto-
nitrile, 5 ml de triéthylamine et 5 ml d'H₂O en présence de 1 mmol de
4-(N,N-diméthylamino)pyridine à la température ordinaire pendant
2 heures. L'évaporation du solvant et la purification finale par
chromatographie sur colonne (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10)
fournissent l'ester tert-butylique de l'acide 4-(3-hydroxypropyl)-
1H-imidazole-1-carboxylique sous forme d'une huile.

15 Du 4-(2-(triméthylsilyl)éth-1-ynyl)phénol est préparé à
partir de 4-iodoanisole selon Sonogashira K. et coll., Tetrahedron
Lett. 1975, 50, 4467 et Feutrill, G.I. et coll., ibid, 1970, 16,
1327.

5 mmol de ce dernier composé sont mises à réagir avec 5 mmol
du premier comme décrit dans l'exemple 56.

20 $C_{14}H_{14}N_2O.C_4H_4O_4.0,25H_2O$ (346,9)

Analyse CHN	Calculé	C	62,3	H	5,38	N	8,08
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

	Trouvé	C	62,4	H	5,28	N	8,07
--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 70 %

P.F. : 150°C

Exemple 12325 **3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-(4-pent-1-ynylphényl) éther**

5 mmol d'ester tert-butylique de l'acide 4-(3-hydroxy-
propyl)-1H-imidazole-1-carboxylique et 5 mmol de 4-pent-1-ynylphénol
sont traitées comme décrit dans l'exemple 122.

30 $C_{17}H_{20}N_2O.C_4H_4O_4.0,25H_2O$ (388,9)

Analyse CHN	Calculé	C	64,9	H	6,35	N	7,20
-------------	---------	---	------	---	------	---	------

	Trouvé	C	64,9	H	6,54	N	7,22
--	--------	---	------	---	------	---	------

Rendement : 85 %

P.F. : 126°C

Exemple 12435 **(4-(3,3-diméthylbut-1-ynyl)phényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther**

5 mmol d'ester tert-butylique de l'acide 4-(3-hydroxy-propyl)-1H-imidazole-1-carboxylique et 5 mmol de 4-(3,3-diméthyl-but-1-ynyl)phénol sont traitées comme décrit dans l'exemple 122.

$C_{18}H_{22}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ (407,5)

5	Analyse CHN	Calculé	C 64,9	H 6,68	N 6,87
		Trouvé	C 64,9	H 6,67	N 6,64

Rendement : 95 %

P.F. : 132°C

Exemple 125

(4-fluorophényl)-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy) butanone

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 5 mmol de 2-(3-chloropropyl)-2-(4-fluorophényl)-1,3-dioxolanne sont traitées comme décrit dans l'exemple 5, mais le solvant de clivage est constitué de 30 ml d'HCl/H₂SO₄ (1/1) et l'huile est cristallisée sous forme d'hydrogénooxalate à partir d'éther diéthylique et d'éthanol.

$C_{16}H_{19}N_2O_2F \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,25H_2O$ (384,9)

Analyse CHN	Calculé	C 56,2	H 5,63	N 7,28
	Trouvé	C 55,9	H 5,67	N 7,39

Rendement : 30 %

P.F. : 119°C

Exemple 126

Cyclopropyl-(4-(2-(1H-imidazol-4-yl)éthyloxy)phényl) cétone

5 mmol de 2-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)éthanolate de sodium et 10 mmol de cyclopropyl-(4-fluorophényl)cétone sont traitées comme décrit dans l'exemple 61 (procédé A).

$C_{15}H_{16}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (372,4)

Analyse CHN	Calculé	C 61,3	H 5,41	N 7,52
	Trouvé	C 61,3	H 5,32	N 7,43

Rendement : 20 %

P.F. : 133°C

Exemple 127

(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)pentanone

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 10 mmol de cyclopropyl-(4-fluorophényl)cétone sont traitées comme décrit dans l'exemple 61 (procédé A).

$C_{17}H_{22}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ (411,5)

Analyse CHN	Calculé	C 61,3	H 6,61	N 6,81
	Trouvé	C 60,9	H 6,40	N 6,55

Rendement : 80 %

P.F. : 85°C

Exemple 128**5 (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)hexanone**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de (4-hydroxyphényl)hexanone (préparée à partir d'acide hexanoïque selon des procédés standards (acylation de Friedel-Crafts)) sont traitées comme décrit dans l'exemple 56.

10 $C_{18}H_{24}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (416,5)

Analyse CHN	Calculé	C 63,4	H 6,78	N 6,73
	Trouvé	C 63,2	H 6,76	N 6,70

Rendement : 70 %

P.F. : 114°C

Exemple 129**15 3,3-diméthyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butanone**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 5 mmol de 4-(3,3-diméthyl-but-1-ynyl)phénol sont traitées comme décrit dans l'exemple 56. La détritulation dans de l'HCl 2 N fournit le composé du titre.

20 $C_{18}H_{24}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (416,5)

Analyse CHN	Calculé	C 63,5	H 6,78	N 6,73
	Trouvé	C 63,3	H 6,88	N 6,63

Rendement : 60 %

P.F. : 139°C

Exemple 130**25 4-hydroxy-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butanone**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 10 mmol d'ester diéthylique de l'acide 2-(4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl)malonique (préparé à partir du 2-(3-chloropropyl)-2-(4-fluorophényl)-1,3-dioxolanne avec l'acide malonique selon des procédés standards) sont traitées comme décrit dans l'exemple 61 (procédé A).

30 $C_{16}H_{20}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$ (404,4)

Analyse CHN	Calculé	C 59,4	H 5,98	N 6,93
	Trouvé	C 59,1	H 6,08	N 7,01

35

Rendement : 20 %

P.F. : 107°C

Exemple 131

4-hydroxy-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butanone-éthylène-acétal

- 5 1,3 mmol de cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)cétone (exemple 61) et une quantité catalytique d'acide 4-toluènesulfonique dans 15 ml d'éthylèneglycol sont portées à reflux pendant 5 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu est dissous dans 10 ml d'H₂O et alcalinisé avec de l'ammoniac.
- 10 Le produit brut est extrait avec du dichlorométhane et purifié par chromatographie rotatoire (éluant : dichlorométhane/méthanol (99/1-90/10), atmosphère d'ammoniac). Le produit est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate à partir d'éther diéthylique et d'éthanol.
- $C_{18}H_{24}N_2O_4 \cdot C_4H_4O_4$ (448,5)

15	Analyse CHN	Calculé	C 58,9	H 6,29	N 6,25
		Trouvé	C 59,0	H 6,32	N 6,19

Rendement : 55 %

P.F. : 104°C

Exemple 132

5-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)indan-1-one

- 20 On traite 5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de 5-hydroxyindan-1-one comme décrit dans l'exemple 56.

$C_{15}H_{16}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$ (390,4)

25	Analyse CHN	Calculé	C 58,5	H 5,68	N 7,17
		Trouvé	C 58,8	H 5,87	N 7,30

Rendement : 70 %

P.F. : 144°C

Exemple 133

3,4-dihydro-6-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)-2H-naphtalen-1-one

- 30 5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de 3,4-dihydro-6-hydroxy-2H-naphtalen-1-one sont traitées comme décrit dans l'exemple 56.

$C_{16}H_{18}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ (395,4)

35	Analyse CHN	Calculé	C 60,8	H 5,86	N 7,08
		Trouvé	C 60,5	H 5,72	N 7,15

Rendement : 40 %

P.F. : 100-102°C

Exemple 134**(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)-2-méthylphényl)éthanone**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et
6 mmol de (4-hydroxy-2-méthylphényl)éthanone sont traitées comme
5 décrit dans l'exemple 56, mais isolées sous forme de la base libre.
 $C_{15}H_{18}N_2O_2$ (258,3)

Analyse CHN	Calculé	C 69,7	H 7,02	N 10,8
	Trouvé	C 69,4	H 7,07	N 10,5

Rendement : 70 %

P.F. : 143°C

10 **Exemple 135****(2-fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et
6 mmol de (2-fluoro-4-hydroxyphényl)éthanone sont traitées comme
décrit dans l'exemple 56.

15 $C_{14}H_{15}N_2O_2F.C_4H_4O_4.0,25H_2O$ (382,9)

Analyse CHN	Calculé	C 56,5	H 5,13	N 7,32
	Trouvé	C 56,4	H 5,27	N 7,20

Rendement : 70 %

P.F. : 115°C

Exemple 13620 **(2-fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propanone**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate
de sodium et 10 mmol de (2,4-difluorophényl)propanone sont traitées
comme décrit dans l'exemple 61 (procédé A).

 $C_{15}H_{17}N_2O_2F.C_4H_4O_4.0,25H_2O$ (396,9)

25 Analyse CHN	Calculé	C 57,5	H 5,46	N 7,06
	Trouvé	C 57,7	H 5,55	N 7,06

Rendement : 30 %

P.F. : 122°C

Exemple 13730 **(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-2-thiényl-cétone**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate
de sodium et 10 mmol de (4-fluorophényl)-2-thiényl-cétone sont
traitées comme décrit dans l'exemple 61 (procédé A).

 $C_{17}H_{16}N_2O_2S.C_2H_2O_4$ (402,4)

Analyse CHN	Calculé	C 56,7	H 4,51	N 6,96
	Trouvé	C 56,8	H 4,57	N 6,97

Rendement : 10 %

P.F. : 174°C

Exemple 1385 **(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)carbaldéhyde-oxime**

1,2 mmol de (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)carbaldéhyde (exemple 57) et 2,4 mmol de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 20 ml d'éthanol anhydre sont chauffées à reflux pendant 3 heures. Le mélange est concentré sous pression réduite, alcalinisé avec une solution saturée de K_2CO_3 et le produit brut est isolé et lavé à l'eau. Le produit est cristallisé sous forme de l'hydrogénomaléate à partir d'éther diéthylique et d'éthanol.

 $C_{13}H_{15}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ (370,4)

Analyse CHN	Calculé	C 55,1	H 5,44	N 11,4
	Trouvé	C 54,8	H 5,27	N 11,0

Rendement : 70 %

P.F. : 154°C

Exemple 13920 **(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propanone-oxime**

1,2 mmol de (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propanone (exemple 59) est traitée comme décrit dans l'exemple 138.

 $C_{15}H_{19}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ (398,4)

Analyse CHN	Calculé	C 57,3	H 6,07	N 10,6
	Trouvé	C 57,3	H 6,25	N 10,7

Rendement : 80 %

P.F. : 114°C

25 **Exemple 140****(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butanone-oxime**

1,2 mmol de (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butanone (exemple 71) est traitée comme décrit dans l'exemple 138.

30 $C_{16}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (407,9)

Analyse CHN	Calculé	C 58,9	H 6,30	N 10,3
	Trouvé	C 58,7	H 6,61	N 10,4

Rendement : 80 %

P.F. : 129°C

Exemple 14135 **(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)pentanone-oxime**

1,2 mmol de (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)

pentanone (exemple 127) est traitée comme décrit dans l'exemple 138, mais isolée sous forme de la base libre.

$C_{17}H_{23}N_3O_2 \cdot 0,25H_2O$ (305,9)

Analyse CHN	Calculé	C	66,8	H	7,74	N	13,7
	Trouvé	C	66,6	H	7,82	N	13,7

Rendement : 80 %

P.F. : 131°C

Exemple 142

(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)hexanone-oxime

1,2 mmol de (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)hexanone (exemple 128) est traitée comme décrit dans l'exemple 138, mais isolée sous forme de la base libre.

$C_{18}H_{25}N_3O_2 \cdot 0,5H_2O$ (324,4)

Analyse CHN	Calculé	C	66,6	H	8,08	N	13,0
	Trouvé	C	66,4	H	7,81	N	12,8

Rendement : 80 %

P.F. : 138°C

Exemple 143

Cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)cétone-oxime

1,2 mmol de cyclopropyl(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)cétone (exemple 61) et 2,4 mmol de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 20 ml d'éthanol anhydre sont chauffées à 60°C pendant 5 heures. Le mélange est traité comme décrit dans l'exemple 138, mais isolé sous forme de la base libre.

$C_{16}H_{19}N_3O_2 \cdot 0,25H_2O$ (289,9)

Analyse CHN	Calculé	C	66,3	H	6,78	N	14,5
	Trouvé	C	66,6	H	6,62	N	14,6

Rendement : 55 %

P.F. : 213°C

Exemple 144

(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)-2-méthylphényl)éthanone-oxime

1,2 mmol de (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)-2-méthylphényl)éthanone (exemple 134) est traitée comme décrit dans l'exemple 138, mais isolée sous forme de la base libre.

$C_{15}H_{19}N_3O_2$ (273,3)

Analyse CHN	Calculé	C	65,9	H	7,01	N	15,4
	Trouvé	C	65,6	H	7,06	N	15,2

Rendement : 80 %

P.F. : 190°C

Exemple 145**(2-fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone-oxime**

1,2 mmol de (2-fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone (exemple 135) est traitée comme décrit dans l'exemple 138.

 $C_{14}H_{16}N_3O_2F \cdot C_4H_4O_4$ (393,4)

Analyse CHN	Calculé	C	55,0	H	5,12	N	10,7
	Trouvé	C	54,9	H	5,40	N	10,7

Rendement : 70 %

P.F. : 134°C

10 **Exemple 146****(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)carbaldéhyde-O-méthylloxime**

1,2 mmol de (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)carbaldéhyde (exemple 57) et 2,4 mmol de chlorhydrate d'O-méthylhydroxylamine sont traitées comme décrit dans l'exemple 138.

15 $C_{14}H_{17}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (379,9)

Analyse CHN	Calculé	C	56,9	H	5,70	N	11,1
	Trouvé	C	56,7	H	5,54	N	11,0

Rendement : 85 %

P.F. : 131-132°C

Exemple 14720 **(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone-semicarbazone**

1,2 mmol de (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone (exemple 58) et 2,4 mmol de chlorhydrate de semicarbazide sont traitées comme décrit dans l'exemple 138.

 $C_{15}H_{19}N_5O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ (426,4)

25

Analyse CHN	Calculé	C	53,5	H	5,67	N	16,4
	Trouvé	C	53,5	H	5,62	N	16,4

Rendement : 85 %

P.F. : 159°C

Exemple 14830 **6-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)-2H-1,3-benzoxathiol-2-one**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de 6-hydroxy-2H-1,3-benzoxathiol-2-one sont traitées comme décrit dans l'exemple 56.

 $C_{13}H_{12}N_2O_3S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1,75H_2O$ (423,9)

35

Analyse CHN	Calculé	C	48,2	H	4,64	N	6,61
	Trouvé	C	48,0	H	4,48	N	6,38

Rendement : 40 %

P.F. : 147°C

Exemple 149

3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-(4-(5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phényl) éther

- 5 5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de (5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phénol (préparé selon Swain, C. J. et coll. J. Med. Chem. 1991, 34, 140) sont traitées comme décrit dans l'exemple 56, mais isolées sous forme de la base libre. $C_{15}H_{16}N_4O_2 \cdot H_2O$ (302,3)

10	Analyse CHN	Calculé	C 59,6	H 6,00	N 18,5
		Trouvé	C 59,8	H 5,84	N 18,2

Rendement : 60 %

P.F. : 146°C

Exemple 150

(4-fluorophényl)(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)sulfone

- 15 5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanolate de sodium et 10 mmol de bis(4-fluorophényl)sulfone sont traitées comme décrit dans l'exemple 61 (procédé A).

$C_{18}H_{17}N_2O_3FS \cdot HCl$ (396,9)

20	Analyse CHN	Calculé	C 54,5	H 4,57	N 7,06
		Trouvé	C 54,7	H 4,67	N 6,69

Rendement : 40 %

P.F. : 238°C

Exemple 151

4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl-3-phényl prop-2-énone

- 25 5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de (4-hydroxyphényl)-3-phényl prop-2-énone (préparée selon Shriner, R.L. et coll., J. Am. Chem. Soc., 1930, 52, 2538) sont traitées comme décrit dans l'exemple 56, mais cristallisées sous forme d'hydrogénéooxalate à partir d'éther diéthylique et d'éthanol.

$C_{21}H_{20}N_2O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,75H_2O$ (435,9)

30	Analyse CHN	Calculé	C 63,4	H 5,43	N 6,43
		Trouvé	C 63,6	H 5,83	N 6,54

Rendement : 70 %

P.F. : 170°C

Exemple 152

4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)heptanone

35

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de (4-hydroxyphényl)heptanone (préparée à partir d'acide heptanoïque selon des procédés standards (acylation de Friedel-Crafts)) sont traitées comme décrit dans l'exemple 56.

5 $C_{19}H_{26}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (435,0)

Analyse CHN	Calculé	C	63,5	H	7,06	N	6,44
	Trouvé	C	63,3	H	7,04	N	6,30

Rendement : 70 %

P.F. : 119°C

Exemple 153

10 4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl-2-phényl éthanone

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de (4-hydroxyphényl)-2-phényl éthanone sont traitées comme décrit dans l'exemple 56, mais cristallisées sous forme d'hydrogéo-oxalate à partir d'éther diéthylique et d'éthanol.

15 $C_{20}H_{20}N_2O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,75H_2O$ (423,9)

Analyse CHN	Calculé	C	62,3	H	5,59	N	6,61
	Trouvé	C	62,3	H	5,45	N	6,48

Rendement : 65 %

P.F. : 185°C

Exemple 154

20 Oxalate de 4-[3-(3-trifluorométhylphénylamino)propyl]-1H-imidazole

Un mélange de 1 g (2,72 mmol) de 1-(triphénylméthyl)-4-[3-hydroxypropyl]imidazole, 0,55 g (4,07 mmol ; 1,5 équivalent) d'oxyde de morpholine et 1,36 g de tamis moléculaire de 4 Å en poudre dans un mélange anhydre d'acétonitrile et de dichlorométhane (10/4)

25 est agité à la température ordinaire sous azote. 0,047 g

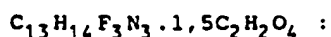
(0,135 mmol ; 5 % molaires) de perruthénate(VII) de tétrapropyl-ammonium est ajouté en une seule portion et le mélange est agité à la température ordinaire pendant 48 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur gel de silice (préchargé avec de l'acétate d'éthyle) et le

30 filtrat est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice avec de l'éther diéthylique comme éluant pour fournir le 3-(1-triphényl-méthylimidazol-4-yl)-propionaldéhyde.

0,5 g (1,36 mmol) de l'aldéhyde ci-dessus est chauffé avec

35 0,22 g (1,36 mmol) de 3-trifluorométhylaniline dans 50 ml de toluène

anhydre à 50°C pendant 30 minutes. Le solvant est chassé sous pression réduite pour laisser 0,6 g (86 %) d'une huile qui est dissoute dans le méthanol, refroidie à 0°C, puis traitée avec 1,06 g (0,027 mole ; 20 équivalents) de borohydrure de sodium ajouté
 5 lentement à 0°C. Le mélange est agité à la température ordinaire pendant une nuit, puis le solvant est chassé sous pression réduite, 20 ml d'eau sont ajoutés et le mélange est extrait avec du chloroforme. Les extraits chloroformiques sont séchés (MgSO_4) et le solvant est évaporé sous pression réduite pour laisser une huile qui
 10 est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice (éluant : éther diéthylique) pour fournir 0,4 g de 1-triphénylméthyl-4-[3-(3-trifluorométhylphénylamino)propyl]imidazole sous forme d'une huile incolore. Cette dernière (0,35 g ; 6,85 mmol) dans 8 ml de tétrahydrofurane et 12 ml d'HCl 2 M est chauffée à 80°C pendant
 15 5 heures. Le tétrahydrofurane est évaporé sous pression réduite et le Ph_3COH est extrait avec de l'éther diéthylique. La couche aqueuse est neutralisée avec du carbonate de potassium et le produit est extrait dans du chloroforme. La solution chloroformique est séchée et évaporée pour fournir une huile brune qui est purifiée par
 20 chromatographie sur une colonne de gel de silice avec comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle/méthanol (5/1). L'huile obtenue est dissoute dans 4 ml de 2-propanol, traitée avec une solution de 1,5 équivalent d'acide oxalique dans 3 ml de 2-propanol et le mélange est refroidi pendant 4 heures. Le précipité qui est formé par addition d'éther
 25 diéthylique, est recueilli et lavé avec de l'éther pour fournir l'oxalate désiré sous forme d'un solide blanc. P.F. 150-151° C.



Analyse CHN	Calculé	C 47,18	H 3,76	N 9,96
	Trouvé	C 47,08	H 4,15	N 10,17

30 Exemple 155

Oxalate de 4-[3-(3-éthanoylphénylamino)propyl]-1H-imidazole

Un mélange de 4 g (0,029 mole) de 3-aminoacétophénone et 2,47 ml (0,044 mole ; 1,5 équivalent) d'éthylèneglycol et une petite quantité d'acide toluène-4-sulfonique dans 60 ml de benzène anhydre
 35 sont chauffés à reflux avec élimination azéotropique de l'eau pendant

4 heures. La solution est mise à refroidir, lavée successivement avec du carbonate de sodium aqueux à 20 % et de l'eau, puis séchée (MgSO₄). Le solvant est évaporé sous pression réduite pour laisser une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur une colonne
 5 de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'éther diéthylique/éther de pétrole (1/1), puis cristallisé dans l'hexane pour fournir la 3-(2-méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)aniline, P.F. 75-77°C.

Cette dernière (0,096 g ; 1,64 mmol) est chauffée avec 0,6 g (1,64 mmol) de 3-[1-(triphénylméthyl)imidazol-4-yl]propionaldéhyde
 10 dans 50 ml de toluène anhydre à 50°C pendant 30 minutes. Le solvant est éliminé sous pression réduite pour laisser une huile qui est réduite avec 0,064 g (0,016 mol) de borohydrure de sodium dans le méthanol comme décrit pour l'exemple 154 pour fournir la
 N-(3-[1-(triphénylméthyl)imidazol-4-yl]propyl)-3-(2-méthyl-1,3-
 15 dioxolan-2-yl)aniline sous forme d'une huile incolore. Cette dernière (0,5 g ; 0,95 mmol) est chauffée avec 12 ml d'HCl 2 M dans 8 ml de tétrahydrofuranne à 80°C pendant 5 heures. Le tétrahydrofuranne est évaporé sous pression réduite et le Ph₃COH est extrait dans l'éther diéthylique. La couche aqueuse est neutralisée avec du carbonate de
 20 potassium et le produit est extrait dans le chloroforme. La solution chloroformique est séchée et évaporée pour fournir une huile brune qui est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/méthanol : 5/1) puis traitée avec de
 l'acide oxalique dans le 2-propanol comme décrit pour l'exemple 154
 25 pour fournir l'oxalate désiré, P.F. 152-154°C, après recristallisation dans l'éthanol.

$C_{14}H_{17}N_3O \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,1H_2O$:

Analyse CHN	Calculé	C	57,34	H	5,77	N	12,54
	Trouvé	C	57,18	H	5,78	N	12,39

30 Exemple 156

Oxalate de 4-[3-(3-éthylphénylamino)propyl]-1H-imidazole
 0,4 g (1,10 mmol) de 3-(1-triphénylméthylimidazol-4-yl)
 propionaldéhyde est traité avec 0,13 g (1,10 mmol) de 3-éthylaniline
 dans le toluène anhydre, puis réduit comme décrit pour l'exemple 154
 35 pour fournir le 1-triphénylméthyl-4-[3-(3-éthylphénylamino)propyl]

imidazole sous forme d'une huile incolore. Ce dernier est déprotégé avec HCl dans le tétrahydrofuranne et l'huile obtenue est transformée en oxalate comme décrit pour l'exemple 154 pour fournir le produit, P.F. 189-191°C après recristallisation dans un mélange de 2-propanol et d'éther diéthylique.

$C_{14}H_{19}N_3 \cdot 1,5C_2H_2O_4 \cdot 0,4H_2O$:

Analyse CHN	Calculé	C	54,95	H	6,18	N	11,13
	Trouvé	C	55,03	H	5,80	N	10,77

Exemple 157

10 Oxalate de 4-[2-(3-éthanoylphénylthio)éthyl]-1H-imidazole

0,223 g (1,53 mmol) de 3-éthanoylthiophénol est dissous dans 20 ml de diméthylformamide anhydre et refroidi dans la glace au-dessous de 4°C sous une atmosphère d'azote. 0,153 g (3,83 mmol) d'hydruure de sodium est ajouté en petites portions au-dessous de 5°C.

15 Après 10 minutes, le mélange est réchauffé à la température ordinaire.

0,128 g (0,76 mmol) de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)-1H-imidazole

et 10 mg de catalyseur constitué d'iodure de tétra-n-butylammonium sont ajoutés et le mélange est chauffé à 80°C pendant 3 jours. Le solvant est éliminé sous pression réduite pour fournir une gomme

20 brune qui est dissoute dans 50-60 ml d'HCl à 10 %, lavée 4 fois avec 40 ml d'éther, alcalinisée avec du carbonate de potassium solide à pH 7-8, puis extraite 3 fois avec 40 ml de dichlorométhane. Les extraits combinés sont évaporés et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice avec élution avec un

25 mélange d'acétate d'éthyle/méthanol (95/5), puis, après avoir été extraite dans le 2-propanol froid, est transformée en l'oxalate dans l'éthanol pour fournir un solide cristallin blanc, P.F. 138-140°C.

$C_{13}H_{14}N_2OS \cdot 0,95C_2H_2O_4 \cdot 0,1C_3H_7OH$:

Analyse CHN	Calculé	C	54,03	H	4,98	N	8,29
30	Trouvé	C	54,25	H	4,99	N	7,83

Exemple 158

Oxalate de 4-[3-(3-(1-hydroxyiminoéthyl)phénoxy)propyl]-1H-imidazole

Une solution de 0,125 g (1,81 mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,5 g (0,006 mole) d'acétate de sodium dans 10 ml

35 d'eau est agitée pendant 10 minutes, puis une solution de 0,125 g

(0,512 mmol) de 4-[3-(3-éthanoylphénoxy)propyl]-1H-imidazole dans 3 ml d'éthanol est ajoutée lentement. Le mélange est agité à la température ordinaire pendant 1 heure, puis chauffé à 80°C pendant 2 heures. Après refroidissement, le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu blanc obtenu est extrait avec du chloroforme. Le chloroforme est séché (MgSO_4), puis évaporé. L'huile obtenue est dissoute dans 4 ml de 2-propanol et traitée avec 1,3 équivalent d'acide oxalique dans 3 ml de 2-propanol. L'addition d'éther diéthylique fournit le produit qui est séparé par filtration, lavé à l'éther et recristallisé dans un mélange de 2-propanol/éther diéthylique, P.F. 149-151°C.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$:

Analyse CHN	Calculé	C	55,01	H	5,45	N	12,03
	Trouvé	C	54,87	H	5,01	N	12,16

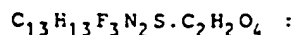
Exemple 159

Oxalate de 4-[2-(3-trifluorométhylphénylthio)propyl]-1H-imidazole
5,426 g (18,7 mmol) de 1-(N,N-diméthylsulfamoyl)-2-tert-butylldiméthylsilyl-imidazole sont dissous dans 100 ml de THF fraîchement distillé sous azote, refroidis à -78°C et une solution de n-butyllithium dans l'hexane (2,5 M ; 15 ml ; 37,5 mmol) est ajoutée goutte à goutte en une période de 10 min. Le mélange est agité pendant 30 min à -78°C. La solution est réchauffée à 0°C avec agitation rapide et une solution de 3,0 ml (2,49 g ; 42,9 mmol) d'oxyde de propylène dans 20 ml de THF fraîchement distillé est ajoutée goutte à goutte en une période de 15 min. Le mélange est agité pendant 18 heures avec chauffage à 20°C, puis le mélange est hydrolysé par addition de 100 ml d'une solution saturée de NH_4Cl . Le THF est éliminé sous pression réduite et le mélange obtenu est extrait trois fois avec 100 ml de dichlorométhane. Les couches organiques sont combinées, séchées (MgSO_4) et évaporées sous pression réduite pour fournir une huile qui est soumise à une chromatographie sur colonne avec de l'éther diéthylique comme éluant pour fournir le 1-(N,N-diméthylsulfamoyl)-2-tert-butylldiméthylsilyl-5-(2-hydroxypropyl)imidazole sous forme d'une huile jaune visqueuse.

L'huile ci-dessus (11,28 g ; 32,5 mmol) est dissoute dans

50 ml de tétrachlorure de carbone anhydre et 9,18 g (35,0 mmol) de triphénylphosphine anhydre dans 50 ml de tétrachlorure de carbone anhydre sont ajoutés. Le mélange est agité sous une atmosphère d'azote à 50°C, puis porté à reflux pendant 16 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le solide obtenu est soumis à une chromatographie sur colonne avec du dichlorométhane sur du gel de silice pour fournir le 1-(N,N-diméthylsulfamoyl)-2-tert-butyl-diméthylsilyl-5-(2-chloropropyl)imidazole sous forme d'une huile jaune pâle qui se solidifie, P.F. 51-53°C.

Du 3-trifluorométhyl-thiophénol (0,298 g ; 1,67 mmol) est dissous dans 20 ml de DMF anhydre et refroidi à 0°C sous une atmosphère d'azote et du NaH (dispersion à 60 % dans l'huile minérale ; 0,0393 g ; 1,638 mmol) est ajouté par petites portions. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 15 min, puis à 20°C pendant encore 1,5 h et 0,293 g (0,80 mmol) de 1-(N,N-diméthylsulfamoyl)-2-tert-butyl-diméthylsilyl-5-(2-chloropropyl)imidazole dissous dans 5 ml de DMF et 10 mg de n-Bu₄NI sont ajoutés et le mélange est chauffé à 80°C pendant 3 jours. Le solvant est chassé sous pression réduite pour fournir une huile brune qui est traitée avec 100 ml d'eau et extraite 3 fois avec 40 ml de dichlorométhane. Les extraits sont séchés (MgSO₄) et concentrés et l'huile obtenue est soumise à une chromatographie sur colonne en utilisant du white-spirit/acétate d'éthyle 2/1 et 1/1 puis dissoute dans 10 ml d'HCl 2 M et chauffée à 100°C à reflux pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est ensuite alcalinisé par addition de NaOH à 10 % (pH environ 11) et est extrait 3 fois avec 40 ml de dichlorométhane. Les extraits sont séchés (MgSO₄) et évaporés pour former une huile limpide qui est soumise à une chromatographie sur colonne avec de l'acétate d'éthyle comme éluant et transformée en l'oxalate du produit désiré dans le 2-propanol, P.F. 166-168°C.



Analyse CHN	Calculé	C	47,87	H	4,02	N	7,44
	Trouvé	C	47,43	H	4,04	N	7,22

Exemple 160

Oxalate de 4-[2-(4-méthylphénoxy)éthyl]-1H-imidazole

(Semblable au procédé A)

Un mélange de 0,18 g (1,68 mmol) de p-crésol, 0,60 g (1,69 mmol) de 1-(triphénylméthyl)-4-(2-hydroxyéthyl)imidazole et 0,44 g (1,69 mmol) de triphénylphosphine dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre est refroidi et agité pendant 10 minutes sous azote. 0,66 g (3,44 mmol) d'azodicarboxylate de diéthyle dissous dans 10 ml de THF fraîchement distillé est ajouté lentement au mélange réactionnel et l'agitation est poursuivie à la température ordinaire pendant 16 heures. Après élimination du solvant sous vide, la chromatographie sur colonne du mélange réactionnel brut sur gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle 2/1) fournit 0,45 g (60 %) de produit sous forme d'une huile incolore. On chauffe cette dernière à 80°C pendant 5 heures dans 8 ml de THF et 1,3 équivalent d'acide chlorhydrique 2 M. Après refroidissement, le THF est chassé sous pression réduite et le Ph_3COH est extrait avec 3 portions de 30 ml d'éther diéthylique. La couche aqueuse est neutralisée avec du carbonate de potassium et le produit est extrait dans 3 portions de 30 ml de chloroforme. Les couches chloroformiques combinées sont séchées (MgSO_4) et évaporées sous pression réduite pour fournir une huile qui est traitée avec une solution propanolique d'acide oxalique pour fournir le produit, P.F. 188-189°C qui est séché sous vide.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,8\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$:

Analyse CHN	Calculé	C	59,56	H	5,73	N	10,21
	Trouvé	C	59,80	H	5,77	N	10,17

25 Exemple 161

Oxalate de 4-[2-(4-propionylphénoxy)éthyl]-1H-imidazole

D'une façon semblable à l'exemple 160, 0,254 g (1,69 mmol) de 4-propionylphénol est transformé en l'oxalate indiqué ci-dessus, P.F. 185-187°C.

30 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,9\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$:

Analyse CHN	Calculé	C	58,33	H	5,52	N	8,61
	Trouvé	C	58,30	H	5,45	N	8,55

Exemple 162

Oxalate de 4-[3-(4-sec-butylphénoxy)propyl]-1H-imidazole

35 D'une façon semblable à l'exemple 160, 0,6 g (1,63 mmol) de

1-(triphénylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)imidazole est traité avec 0,245 g (1,63 mmol) de 4-sec-butylphénol pour fournir l'oxalate indiqué ci-dessus, P.F. 202-203°C.

$C_{16}H_{22}N_2O \cdot 0,8C_2H_2O_4$:

5	Analyse CHN	Calculé	C	63,98	H	7,20	N	8,48
		Trouvé	C	63,85	H	7,24	N	8,52

Exemple 163

Oxalate de 4-[3-(4-éthylphénoxy)propyl]-1H-imidazole

D'une façon semblable à l'exemple 160, 0,80 g (2,17 mmol) de 1-(triphénylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)imidazole est traité avec 0,33 g (2,70 mmol) de 4-éthylphénol pour fournir l'oxalate indiqué ci-dessus, P.F. 199-200°C après recristallisation dans l'éthanol.

$C_{14}H_{18}N_2O \cdot 0,8C_2H_2O_4$:

15	Analyse CHN	Calculé	C	61,97	H	6,53	N	9,27
		Trouvé	C	62,16	H	6,39	N	9,38

Exemple 164

Trifluoroacétate de 4-[3-(4-imidazol-1-yl-phénoxy)propyl]-1H-imidazole

D'une façon semblable à l'exemple 160, 0,5 g (1,36 mmol) de 1-(triphénylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)imidazole est traité avec 0,27 g (1,70 mmol) de 4-(imidazol-1-yl)phénol pour fournir le composé indiqué ci-dessus sous forme du sel oxalate. Ce dernier est impur et il est donc soumis à une chromatographie liquide préparative à haute pression sur du Kromasil C_{18} en utilisant de l'acide trifluoroacétique à 0,1 % et de l'acide trifluoroacétique à 0,1 % dans le méthanol dans un rapport de 4/1. Le produit obtenu est le trifluoroacétate hydraté, P.F. 259°C (décomposition).

$C_{15}H_{16}N_4O \cdot 0,6CF_3CO_2H \cdot 2,1H_2O$:

30	Analyse CHN	Calculé	C	51,95	H	5,60	N	14,96
		Trouvé	C	51,92	H	5,66	N	14,76

Exemple 165

Oxalate de 4-[3-(4-(N,N-diméthylsulfamoyl)phénoxy)propyl]-1H-imidazole

D'une façon semblable à l'exemple 160, 0,60 g (1,63 mmol) de 1-(triphénylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)imidazole est traité avec

0,39 g (1,95 mmol) de 4-(N,N-diméthylsulfamoyl)phénol (P.F. 94-96°C ; Steinkopf, J. prakt. Chem. (2) 1927, 117, 59) pour fournir l'oxalate indiqué ci-dessus, P.F. 178-180°C.

$C_{14}H_{19}N_3O_3S \cdot 0,85C_2H_2O_4$:

5	Analyse CHN	Calculé	C 48,86	H 5,41	N 10,89
		Trouvé	C 48,81	H 5,67	N 10,81

Exemple 166

Oxalate de 4-[3-(4-thiométhylphénoxy)propyl]-1H-imidazole

D'une façon semblable à l'exemple 160, 0,50 g (1,35 mmol) de 1-(triphénylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)imidazole est traité avec 0,19 g (1,35 mmol) de 4-thiométhylphénol pour fournir l'oxalate indiqué ci-dessus qui a un P.F. de 202-204°C. après recristallisation dans l'éthanol.

$C_{13}H_{16}N_2OS \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,1H_2O$:

15	Analyse CHNS	Calculé	C 52,96	H 5,39	N 8,23	S 9,42
		Trouvé	C 52,73	H 5,38	N 8,12	S 9,66

Exemple 167

Chlorhydrate de 4-[3-(4-thiobenzylphénoxy)propyl]-1H-imidazole

D'une façon semblable à l'exemple 160, 0,70 g (1,9 mmol) de 1-(triphénylméthyl)-4-(3-hydroxypropyl)imidazole est traité avec 0,41 g (1,9 mmol) de 4-thiobenzylphénol, puis déprotégé avec de l'HCl 2 M dans le tétrahydrofurane. Après élimination du solvant, il demeure un solide qui est lavé avec de l'éther diéthylique et cristallisé dans le 2-propanol et l'éther diéthylique pour fournir le chlorhydrate indiqué ci-dessus qui a un P.F. de 166-168°C.

$C_{19}H_{20}N_2OS \cdot HCl$:

	Analyse CHN	Calculé	C 63,32	H 5,87	N 7,77
		Trouvé	C 63,73	H 5,77	N 8,13

Exemple 168

Oxalate de 4-[3-(3-acétylphénylthio)propyl]-1H-imidazole
(Semblable au procédé C)

Du 3-acétylthiophénol (0,256 g ; 1,68 mmol) est dissous dans 20 ml de diméthylformamide anhydre et refroidi au-dessous de 4°C sous une atmosphère d'azote et 0,067 g (1,68 mmol) d'hydruure de sodium est ajouté en petites portions au-dessous de 4°C. Le mélange est agité à

4°C pendant 15 min, puis à 20°C pendant 1,5 h. Du 2-tert-butyl-diméthylsilyl-5-(3-chloropropyl)-1-(N,N-diméthylsulfamoyl)imidazole (Vollinga, R.C., Menge, W.M.P.B. et Timmerman, H. Rec. trav. chim. Pays-Bas. 1993, 112, 123-125) (0,283 g ; 0,84 mmol) dans 10 ml de diméthylformamide et 10 mg d'iodure de tétra-n-butylammonium comme catalyseur sont ajoutés et le mélange est chauffé à 80°C pendant 3 jours. Le solvant est éliminé sous pression réduite et le mélange réactionnel est arrêté avec 100 ml d'eau et extrait 3 fois avec 40 ml de dichlorométhane ; les extraits sont séchés (MgSO₄) et concentrés en une huile qui est purifiée par chromatographie sur colonne par utilisation d'un mélange de white-spirit/acétate d'éthyle (60/40) pour fournir le 1-(N,N-diméthylsulfamoyl)-4-[3-(3-acétylphénylthio)propyl]imidazole. Ce dernier est chauffé dans 15 ml d'HCl 2 M à reflux pendant 5 h. La réaction est mise à refroidir, puis alcalinisée avec de l'hydroxyde de sodium aqueux à 10 % jusqu'à pH 10, et extraite 3 fois avec 50 ml de dichlorométhane. Les extraits sont séchés (MgSO₄) et concentrés en une huile qui est purifiée par chromatographie sur colonne avec un mélange d'acétate d'éthyle/méthanol 95/5. Le produit huileux est transformé en l'oxalate dans l'éthanol pour fournir un solide cristallin blanc, P.F. 122-124°C.

$C_{14}H_{16}N_2OS \cdot 1,2C_2H_2O_4$:

Analyse CHN	Calculé	C 54,14	H 5,10	N 7,79
	Trouvé	C 54,57	H 5,21	N 7,41

Exemple 169

Oxalate de 4-[3-(4-éthylphénylamino)propyl]-1H-imidazole

D'une façon semblable à l'exemple 154, de la 4-éthylaniline est transformée en le composé indiqué ci-dessus qui a un P.F. de 154-155°C après cristallisation dans l'éthanol.

$C_{14}H_{19}N_3 \cdot 1,85C_2H_2O_4$:

Analyse CHN	Calculé	C 53,70	H 5,74	N 10,61
	Trouvé	C 53,74	H 5,98	N 10,56

Exemple 170

Oxalate de 4-[3-(4-chlorophénylamino)propyl]-1H-imidazole

D'une façon semblable à l'exemple 154, la 4-chloroaniline est transformée en le composé indiqué ci-dessus qui a un P.F. de

130-134°C après cristallisation dans l'éthanol.

$C_{12}H_{14}ClN_3 \cdot 2,2C_2H_2O_4$:

Analyse CHN	Calculé	C	45,41	H	4,28	N	9,69
	Trouvé	C	45,48	H	4,40	N	9,80

5 **Exemple 171**

3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-(4-(2-(triméthylsilyl)éth-1-ynyl)phényl)éther

5 mmol d'ester tert-butylique de l'acide 4-(3-hydroxy-propyl)-1H-imidazole-1-carboxylique et 5 mmol de 4-(2-(triméthylsilyl)éth-1-ynyl)phénol (pour la préparation voir la littérature indiquée dans l'exemple 122) sont traitées comme décrit dans l'exemple 122.

$C_{17}H_{22}N_2OSi \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,75 H_2O$ (428,1)

15	Analyse CHN	Calculé	C	58,9	H	6,48	N	6,54
		Trouvé	C	58,7	H	6,04	N	6,89

Rendement : 30 %

P.F. : 126°C

Exemple 172

3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-(4-prop-1-ynylphényl)éther

5 mmol d'ester tert-butylique de l'acide 4-(3-hydroxy-propyl)-1H-imidazole-1-carboxylique et 5 mmol de 4-prop-1-ynylphénol sont traitées comme décrit dans l'exemple 122.

$C_{15}H_{16}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$ (365,4)

20	Analyse CHN	Calculé	C	62,5	H	5,79	N	7,67
		Trouvé	C	62,3	H	5,83	N	7,53

25 Rendement : 87 %

P.F. : 137°C

Exemple 173

3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-4-isopropylphényl éther

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 6 mmol de 4-isopropylphénol sont traitées comme décrit dans l'exemple 56.

$C_{15}H_{20}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25H_2O$ (364,9)

30	Analyse CHN	Calculé	C	62,5	H	6,77	N	7,68
		Trouvé	C	62,5	H	6,70	N	7,79

35 Rendement : 70 %

P.F. : 110°C

Exemple 174**3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-méthyl éther**

A une solution de 22 mmol de sodium dans 50 ml de méthanol sont ajoutées 2,5 mmol de chlorure de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propyle.HCl (préparé à partir de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol avec du chlorure de thionyle dans le THF). Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 100 h, puis purifié comme décrit dans l'exemple 5. Le composé du titre est cristallisé sous forme de l'hydrogénooxalate à partir l'éthanol et de l'éther diéthylique.

$$C_7H_{12}N_2O \cdot C_2H_2O_4 \quad (230,7)$$

Analyse CHN	Calculé	C	47,0	H	6,13	N	12,2
	Trouvé	C	47,1	H	6,01	N	12,1

Rendement : 40 %

P.F. : 139°C

Exemple 175**Ethyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 5 mmol de bromoéthane sont traitées comme décrit dans l'exemple 5. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénooxalate à partir d'éthanol et d'éther diéthylique.

$$C_8H_{14}N_2O \cdot 0,75C_2H_2O_4 \quad (221,7)$$

Analyse CHN	Calculé	C	51,5	H	7,05	N	12,6
	Trouvé	C	51,4	H	6,85	N	12,7

Rendement : 20 %

P.F. : 167°C

Exemple 176**3-(1H-imidazol-4-yl)propyl-propyl éther**

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 5 mmol de bromopropane sont traitées comme décrit dans l'exemple 5. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénooxalate à partir d'éthanol et d'éther diéthylique.

$$C_9H_{16}N_2O \cdot 0,75C_2H_2O_4 \quad (235,8)$$

Analyse CHN	Calculé	C	53,5	H	7,48	N	11,9
	Trouvé	C	53,1	H	7,26	N	11,8

Rendement : 20 %

P.F. : 169°C

Exemple 177

Cyclopropyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther

5 mmol de chlorure de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propyl.HCl (voir l'exemple 174) et 30 mmol de cyclopropanolate de sodium (préparé avec du sodium dans le cyclopropanol) dans 20 ml de cyclopropanol sont traitées comme décrit dans l'exemple 174. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénooxalate à partir d'éthanol et d'éther diéthylique.

$$C_9H_{14}N_2O \cdot C_2H_2O_4 \quad (256,3)$$

10	Analyse CHN	Calculé	C	51,6	H	6,29	N	10,9
		Trouvé	C	51,3	H	5,98	N	10,7

Rendement : 10 %

P.F. : 158°C

Exemple 178

Cyclopropylméthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et 10 mmol de chlorure de cyclopropylméthyl-sodium sont traitées comme décrit dans l'exemple 5. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate à partir d'éthanol et d'éther diéthylique.

$$C_{10}H_{16}N_2O \cdot C_4H_4O_4 \quad (296,3)$$

20	Analyse CHN	Calculé	C	56,7	H	6,80	N	9,45
		Trouvé	C	56,7	H	6,70	N	9,38

Rendement : 10 %

P.F. : 85°C

Exemple 179

1-(1H-imidazol-4-yl)-6-phényl hexane

5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanal (préparé selon des procédés standards (oxydation de Swern) avec du 3-(1-triphénylméthyl-1H-imidazol-4-yl)propanol et du chlorure d'oxalyle dans le DMSO à -45°C) et 5 mmol de bromure de 3-phénylpropyl-triphényl-phosphonium (préparé à partir de triphénylphosphine et de bromure de 3-phénylpropyle dans le toluène à reflux pendant 12 h) sont traitées comme décrit dans l'exemple 51. Le 1-(1H-imidazol-4-yl)-6-phényl-3-hexène est hydrogéné comme décrit dans l'exemple 52. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénooxalate dans l'éthanol et l'éther diéthylique.

$$C_{15}H_{20}N_2 \cdot C_2H_2O_4 \quad (318,4)$$

Analyse CHN	Calculé	C	64,1	H	6,97	N	8,80
	Trouvé	C	64,1	H	7,19	N	9,09

Rendement : 25 % P.F. : 175°C

Exemple 180

5 **N-(3,5-di(trifluorométhyl)phényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate**

5 mmol d'acide 3,5-di(trifluorométhyl)benzoïque, 5 mmol de triéthylamine et 5 mmol de phosphorazidate de diphenyle sont traitées comme décrit dans l'exemple 110.

10 $C_{15}H_{13}N_3O_2F_6 \cdot C_2H_2O_4$ (471,1) Rendement : 16 %
P.F. : 215°C (décomposition)

Spectre de masse à haute résolution, appareil MAT 711/19.944, procédé d'appariement des pics (80 eV, 0,8 mA), température 150°C :

Théorique : 381,091210
15 Trouvé : 381,091180

Exemple 181

N-(1-tert-butyl-2-phényl)éthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate

5 mmol d'acide 2-tert-butyl-3-phénylpropionique, 5 mmol de triéthylamine et 5 mmol de phosphorazidate de diphenyle sont traitées comme décrit dans l'exemple 110.

20 $C_{19}H_{27}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,25H_2O$ (424,0)

Analyse CHN	Calculé	C	59,5	H	7,01	N	9,91
	Trouvé	C	59,3	H	6,71	N	9,82

Rendement : 15 % P.F. : 158°C

Exemple 182

N-(1-éthylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate

5 mmol d'acide 2-éthylbutyrique, 5 mmol de triéthylamine et 5 mmol de phosphorazidate de diphenyle sont traitées comme décrit dans l'exemple 110. Le composé du titre est cristallisé sous forme d'hydrogénomaléate à partir d'éther diéthylique et d'éthanol.

30 $C_{12}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ (355,4)

Analyse CHN	Calculé	C	54,1	H	7,09	N	11,8
	Trouvé	C	53,7	H	6,92	N	11,6

35 Rendement : 22 % P.F. : 108°C

5 Exemple 183

1-(1*H*-imidazol-4-yl)-6-phényl 3-hexène

10 5 mmol de 3-(1-triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)propanal (préparé selon des procédés standards (oxydation de Swern) avec du 3-(1-triphénylméthyl-1*H*-imidazol-4-yl)propanol et du chlorure d'oxalyle dans le DMSO à -45° C; voir les exemples 179 et 154) et 5 mmol de bromure de 3-phényl-propyl-triphényl-phosphonium (voir exemple 179) sont traitées comme décrit dans l'exemple 51. Le composé du titre est cristallisé sous

forme d'hydrogénooxalate dans l'éthanol et l'éther diéthylique.
 $C_{15}H_{18}N_2 \cdot 0,75C_2H_2O_4$ (293.9)

15 Analyse CHN

calculé :	C	67,4	H	6,69	N	9,53
trouvé :	C	67,3	H	6,92	N	9,69

Rendement : 30 %

P.F. : 140° C.

Etude Pharmacologique. Composés antagonistes

L'interaction des composés avec le récepteur H_3 est mise en évidence in vitro par la mesure de la libération d'histamine- 3H synthétisée à partir d'histidine- 3H par des synaptosomes de cortex cérébral de rat (Garbarg et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992, 263: 304).

Le pouvoir antagoniste H_3 des composés est évalué par la réversion progressive de l'inhibition de la libération d'histamine- 3H par la (R)- α -méthylhistamine, un agoniste H_3 sélectif (Arrang et coll., Nature, 1987, 327: 117-123).

Les effets antagonistes des composés in vivo sont évalués par la mesure des variations des taux de télé-méthylhistamine cérébrale chez la souris (Garbarg et coll., J. Neurochem. 1989, 53: 1724). Après un délai variable après administration du composé, l'effet d'un antagoniste H_3 est mis en évidence par l'élévation du taux de télé-méthylhistamine cérébral qu'il induit. Les résultats sont rassemblés dans les tableaux II et III suivants:

TABLEAU II : CONSTANTES APPARENTES DE DISSOCIATION (K_i) DE DIVERS DERIVES DE L'INVENTION COMME ANTAGONISTES DE L'HISTAMINE SUR LES RECEPTEURS H_3 .

15

Exemple N°	K_i (nM)
21	45
64	16
20 56	22
30	8
81	0,5
93	25
115	44
25 149	44
166	3

TABLEAU III : EFFETS DES COMPOSES ANTAGONISTES SUR LE
TAUX DE TELE-METHYLHISTAMINE CEREBRALE.

5	Antagonistes H ₃	Variation du taux de télé- méthylhistamine cérébrale (par rapport aux témoins)	
10	81		+72%
	21		+79%
	67		+73%
	78		+68%
	30		+67%
	39		+84%
	112		+98%
15	140		+84%
	160		+95%

20 Ces divers composés ont été administrés à la dose de 10 mg/kg p.o. et les souris sacrifiées 90 min plus tard. Le composé de référence a été le thiopéramide qui, dans les mêmes conditions, induit des variations de +75% à +100% en moyenne.

25 Cette propriété d'antagonistes H₃ actifs par voie générale fait des composés de l'invention des dérivés utiles en médecine humaine et vétérinaire. Leurs applications thérapeutiques concernent notamment le système nerveux central (y compris comme psychostimulants). Les composés antagonistes des récepteurs H₃ de l'histamine de
30 formule Ia ou Ib sont avantageusement utilisés comme principe actif de médicaments à actions psychotropes, activatrices de l'éveil, de l'attention, de la mémoire, et de l'humeur, dans le traitement d'affections telles que la maladie d'Alzheimer et autres troubles cognitifs des
35 personnes âgées, des états dépressifs ou même simplement

asthéniques. Leurs effets nootropes pourront être mis à profit pour stimuler la vigilance ou la capacité d'apprentissage de sujet sains. Leurs effets positifs sur la régulation de l'activité des centres de l'équilibre seront mis à profit dans le traitement de vertiges. Ils pourront aussi être utilisés comme principe actif de médicaments destinés au traitement des troubles de l'équilibration et des vertiges, notamment vertige de Ménières, en particulier chez les personnes âgées. Ils pourront être utilement associés à des traitements par d'autres agents psychiatriques tels que les neuroleptiques pour en augmenter l'activité et diminuer les effets secondaires. Les applications thérapeutiques concernent également les organes périphériques notamment comme stimulants des sécrétions et de la motricité gastrointestinale.

La présente invention concerne donc également les compositions pharmaceutiques qui contiennent, à titre de principe actif, une quantité thérapeutiquement efficace d'un des composés antagonistes de formule Ia ou Ib.

La composition pharmaceutique conforme à l'invention est administrable à l'homme par voie orale, perlinguale, nasale, dermique, transdermique, ophtalmique, vaginale, percutanée, topique, rectale et parentérale, le principe actif étant associé à un excipient ou véhicule thérapeutiquement convenable.

Chaque dose unitaire contient avantageusement de 0,03 à 3 mg/kg.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation des dérivés conformes à l'invention pour la préparation de médicaments antagonistes H_3 selon les modalités précitées.

. Composés agonistes ou agonistes partiels

L'interaction des composés avec le récepteur H_3 est

mise en évidence in vitro par la mesure de la libération d'histamine-³H synthétisée à partir d'histidine-³H par des synaptosomes de cortex cérébral de rat.

5 L'effet agoniste H₃ des composés est mis en évidence par l'inhibition de libération d'histamine-³H qu'ils induisent de manière réversible en présence d'un antagoniste H₃ comme le thiopéramide. L'effet agoniste partiel des composés est évalué par comparaison de l'inhibition maximale qu'ils induisent par rapport à l'inhibition
10 maximale induite par l'histamine exogène ou la (R)- α -méthylhistamine ; le rapport de ces deux valeurs fournissant l'activité intrinsèque du composé sur le système.

L'effet d'un agoniste partiel in vivo est caractérisé par la réduction maximale du taux de télé-méthylhistamine
15 qu'il induit à dose élevée, moins importante que la réduction induite par un agoniste H₃ de référence.

Cependant, pour certains composés agonistes partiels présentant une activité intrinsèque faible ou même modérée ($\leq 40\%$ de celle de l'histamine), l'essai in vitro ne
20 permet pas de mettre en évidence aisément leur effet agoniste. Par contre, nous avons découvert que la mesure de l'activité des neurones histaminergiques cérébraux in vivo, reflétée par le taux de télé-méthylhistamine, métabolite caractéristique de l'histamine libérée, constitue
25 un essai plus sensible de l'activité agoniste. En effet, des composés présentant une activité intrinsèque $\leq 25\%$ in vitro provoquent in vivo une baisse maximale ou quasi maximale du taux de télé-méthylhistamine. Un autre test sensible de l'activité agoniste H₃, portant cette fois
30 sur des organes périphériques, consiste en la mesure de l'extravasation plasmatique induite chez le rat sous l'influence de la capsaïcine (90 μ g/kg i.v.) et déterminée par mesure du taux tissulaire de bleu Evans, colorant administré en même temps que la capsaïcine, soit 5 min
35 avant perfusion et sacrifice (Saria et coll., Naunyn-

Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1983, 324: 212). C'est ainsi que sur ces deux essais, le composé de l'exempl 2 induit une réponse voisine de celle de la (R)- α -méthylhistamine tandis que in vitro, son activité agoniste intrinsèque est voisine de 20 % et qu'il se comporte donc essentiellement comme un antagoniste.

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux IV et V suivants :

10

TABLEAU IV
CONCENTRATIONS EFFICACES 50% (CE₅₀) D'AGONISTES PARTIELS

Exemple n°	CE ₅₀ (nM)	Activité intrinsèque
8	100	40%
5	130	20%
2	100	20%

20

TABLEAU V
EFFETS DES COMPOSES AGONISTES PARTIELS SUR LE TAUX DE
TELE-METHYLHISTAMINE CEREBRALE

25

Agonistes H ₃	Variation du taux de télé-méthylhistamine cérébrale (par rapport aux témoins)
8	-41%
5	-52%
2	-30%
111	-34%
157	-38%

30

35

Ces divers composés ont été administrés à la dose de

10 mg/kg p.o. et les souris sacrifiées 90 min plus tard. Le composé de référence a été l'Imetit qui, dans les mêmes conditions, induit des variations de -45% à -60% en moyenne

5 Cette propriété d'agonistes H_3 actifs par voie générale fait des composés de l'invention des dérivés utiles en médecine humaine et vétérinaire.

10 Les agonistes et agonistes partiels des récepteurs H_3 , par leurs effets cérébraux, exercent principalement une activité sédatrice, tranquilisante, anti-stress et analgésique indiquant leur utilisation comme psychotropes sédatifs légers notamment dans divers troubles psychosomatiques.

15 Les agonistes et agonistes partiels H_3 sont également indiqués dans le traitement des états migraineux et autres céphalées.

20 Par leurs effets périphériques, les agonistes et agonistes partiels des récepteurs H_3 seront principalement indiqués dans le traitement d'affections respiratoires, allergiques ou inflammatoires (asthme, bronchites, rhinite, trachéites, etc.), cardiaques (dysfonctionnement et infarctus du myocarde), gastrointestinales grâce à leurs actions antisécrétoires et anti-inflammatoires (ulcères gastriques ou duodénaux, colite ulcéreuse, maladie de Crohn, colon irritable, incontinence fécale, etc.), de l'appareil urogénital (cystites, métrites, syndrome prémenstruel, inflammations prostatiques, incontinence urinaire, troubles génitaux), de l'appareil cutané (urticaire, démangeaisons). L'effet anti-inflammatoire et analgésique peut utilement être mis à profit dans le traitement des arthrites et autres affections rhumatismales, des conjonctivites et autres inflammations oculaires, de la sialorrhée.

35 Les composés agonistes ou agonistes partiels des récepteurs H_3 de l'histamine sont avantageusement utilisés

comme principe actif de médicaments, notamment à effets
sédatifs léger, antisécrétoire, anti-inflammatoire, régulateur
de sommeil, anti-convulsivant, régulateur de
sécrétion hypothalamo-hypophysaire, antidépresseur, modulateur
5 de circulation cérébrale, modulateur du système
immunitaire, anti-allergique, antimigraineux.

La présente invention concerne donc également les
compositions pharmaceutiques qui contiennent, à titre de
principe actif, une quantité thérapeutiquement efficace
10 d'un des composés agonistes ou agonistes partiels de formule (Ib).

La composition pharmaceutique conforme à l'invention
est administrable à l'homme par voie orale, perlinguale,
dermique, transdermique, ophthalmique, vaginale, percutanée,
15 topique, nasale, rectale et parentérale, le principe
actif étant associé à un excipient ou véhicule thérapeutiquement
convenable.

Les composés agonistes ou agonistes partiels de la
présente invention sont actifs à des doses unitaires
20 comprises entre 0,1 et 10 mg/kg par voie orale chez le
rongeur, correspondant à des doses comprises entre 0,03
et 3 mg/kg chez l'homme. Pour des applications locales,
par exemple sous forme de pommades ou collyres, les
concentrations actives seront comprises entre $10^{-8}M$ et
25 $10^{-5}M$.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation des dérivés
conformes à l'invention pour la préparation de médicaments
agonistes H_2 selon les modalités précitées.

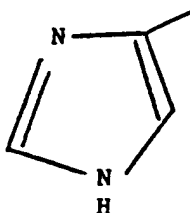
REVENDICATIONS

1. Composés chimiques agonistes, agonistes partiels ou antagonistes des récepteurs H_3 de l'histamine répondant à la formule générale :

(Chaîne A)-X-(chaîne B)-Y

10

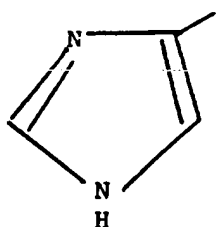
ou



Ia

15

(Chaîne A)-X-Y



Ib

dans laquelle :

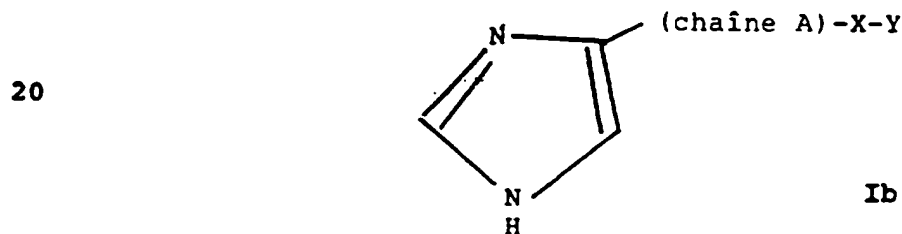
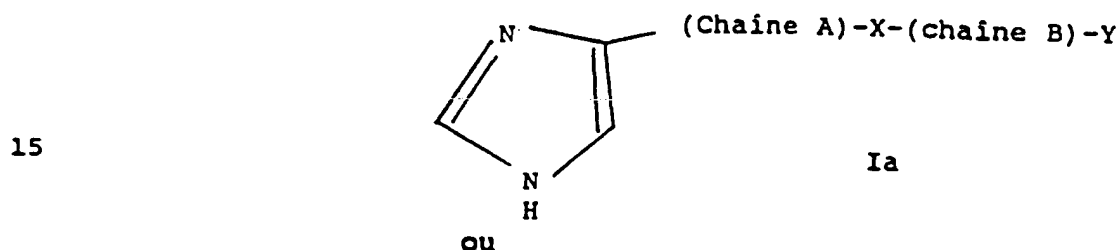
- la chaîne A représente un groupement alkyle droit, ramifié ou insaturé $-(CH_2)_n-$ où n est un nombre entier pouvant varier entre 1 et 8 et de préférence entre 1 et 4 ; un groupement alcène droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 4 atomes de carbone ; un groupement alcyne droit ou ramifié comprenant de 1 à 4 atomes de carbone ;
- le groupement X représente $-CONH-$; $-CON(alkyle)-$; $-CON(alcène)-$; $-OCO-$; $-OCSNH-$; $-CH_2-$; $-O-$; $-OCH_2CO-$; $-S-$; $-CO-$; $-CS-$; amine ; alcène ;
- la chaîne B représente un alkyle inférieur droit, ramifié ou insaturé comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 5 atomes de carbone ; $-(CH_2)_n(hétéroatome)-$ où l'hétéroatome est de préférence un atome de soufre ou d'oxygène ; n étant un nombre entier pouvant varier entre 0 et 5, de préférence entre 0 et 4 ;

- le groupement Y représente un groupement phényle non substitué, mono ou polysubstitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, OCF_3 , CHO , CF_3 , $\text{SO}_2\text{N(alkyl)}_2$, $\text{SO}_2\text{N(CH}_3)_2$, NO_2 , S(alkyl) , S(aryl) , $\text{SCH}_2(\text{phényl})$, un alcène droit ou ramifié, un alcyne droit ou ramifié éventuellement substitué par un radical trialkylsilyl, $-\text{O(alkyl)}$, O(aryl) , $-\text{CH}_2\text{CN}$, une cétone, un aldéhyde, une sulfone, un acétal, un alcool, un alkyle inférieur, $-\text{CH=CH-CHO}$, $-\text{C(alkyl)=N-OH}$, $-\text{C(alkyl)=N-O(alkyl)}$ et autres dérivés cétoniques, $-\text{CH=NOH}$, $-\text{CH=NO(alkyl)}$, et autres dérivés aldéhydes, $-\text{C(alkyl)=NH-NH-CONH}_2$, un groupement O-phényl, $-\text{OCH}_2(\text{phényl})$, $-\text{C(cycloalkyl)=NOH}$, $-\text{C(cycloalkyl)=N-O(alkyl)}$, un hétérocycle éventuellement substitué ;
- un hétérocycle comprenant un hétéroatome de soufre ; un cycloalkyle ; un groupement bicyclique et de préférence un groupement norbornyle ; un cycle phényle accolé à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ou à un carbocycle ou un hétérocycle portant une fonction cétone ; un alkyle inférieur droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; un alcyne droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 5 atomes de carbone ; un alkyle linéaire ou ramifié, mono ou polyphénylique où les groupements phényles sont soit non substitués soit mono ou polysubstitués ; une phénylalkylcétone où le groupement alkyle est ramifié ou non, ou cyclique ; une benzophénone substituée ou non ; un phénylalcool substitué ou non, droit ou ramifié ou cyclique ; un alcène droit ou ramifié ; un groupement pipéridyle ; un groupement phénylcycloalkyle ; un groupement polycyclique, notamment un groupement fluorényle, un groupement naphthyle ou polyhydronaphthyle, ou un groupement indanyle ; un groupement phénol ; une

cetone ou dérivé cétonique ; un groupement diphenyle ;
un groupement phenoxyphenyle ; un groupement benzy-
loxyphenyle ;

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,
5 leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures cris-
tallines polymorphiques et les formes tautomères de ces
composés ; et leurs isomères optiques, les mélanges racé-
miques desdits isomères et les diastéréoisomères corres-
pondants.

10 2. Composés selon la revendication 1, répondant à la
formule générale (Ia) ou (Ib)



dans laquelle :

- 25 - la chaîne A représente un groupement alkyle droit ou
ramifié ou insaturé $-(CH_2)_n-$ où n est un nombre entier
pouvant varier entre 0 et 8 et de préférence entre 0 et
4 ; un groupement alcène droit ou ramifié comprenant de
1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 4 atomes de
30 carbone ; un groupement alcyne droit ou ramifié compre-
nant de 1 à 4 atomes de carbone ;
- le groupement X représente $-CONH-$; $-CON(alkyl)-$;
 $-CON(alcène)-$; $-OCO-$; $-OCSNH-$; $-CH_2-$; $-O-$;
 $-OCH_2CO-$; $-S-$; $-CO-$; $-CS-$;
35 - la chaîne B représente un alkyle inférieur droit ou

- ramifié ou insaturé comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 5 atomes de carbone ; - $(CH_2)_n$ (hétéroatome) - où l'hétéroatome est de préférence un atome de soufre ou d'oxygène et n est un nombre entier pouvant varier entre 0 et 5, de préférence entre 0 et 4 ;
- 5 - le groupement Y représente un groupement phényle non substitué, mono ou polysubstitué par un halogène (F, Cl), OCF_3 , CHO, CF_3 , $SO_2N(alkyl)_2$, NO_2 , S(alkyl), un
- 10 alcène droit ou ramifié, O(alkyl), $-CH_2-CN$, une cétone, un aldéhyde, un alcool, un alkyle inférieur, $-CH=NCH$, un groupement $-O(phényl)$ ou $-OCH_2(phényl)$, $-C(cycloalkyl)=N-OH$, $-C(cycloalkyl)=N-(alkyl)$, $-C(alkyl)=NOH$, $-C(alkyl)=NOCH_3$ et autres dérivés
- 15 cétoniques, $-CH=CHCHO$; un hétérocycle comprenant un hétéroatome de soufre ; un cycloalkyle ; un groupement bicyclique et de préférence un groupement norbornyle ; un cycle phényle accolé à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ; un alkyle inférieur
- 20 droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; un alcyne comprenant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence 1 à 5 atomes de carbone ; un alkyle mono ou polyphénylique où les groupements phényles sont soit non substitués soit mono ou
- 25 polysubstitués ; une phénylalkylcétone où le groupement alkyle est ramifié ou non, ou cyclique ; une benzophénone substituée ou non ; un phénylalcool substitué ou non, droit ou ramifié ou cyclique ; un alcène droit ou ramifié ; un alcyne droit ou ramifié ;
- 30 un groupement pipéridinyle ; un groupement phénylcycloalkyle ; un groupement polycyclique notamment un groupement fluorényle, un groupement naphthyle ou polyhydronaphthyle, ou un groupement indanyle ; un groupement phénol ; une cétone ; un
- 35 groupement diphényle ; un groupement phénoxyphényle ;

un groupement benzyloxyphényle ; ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures cristallines polymorphiques et les formes tautomères de ces composés ; et leurs isomères optiques, les mélanges racémiques desdits isomères et les diastéréoisomères correspondants.

3. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -CONH-.
- 10 4. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -CON(alkyle).
5. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -CON(alcène)-
6. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -OCO-.
- 15 7. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -OCSNH-.
8. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -CH₂-.
- 20 9. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente un oxygène.
10. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -OCH₂CO-.
11. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente un soufre.
- 25 12. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -CO-.
13. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que X représente -CS-.
- 30 14. Composés selon la revendication 1 , caractérisés en ce que X représente une amine.
15. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que A représente -(CH₂)_n- n variant de 1 à 4.
- 35 16. Composés selon la revendication 15, caractérisés

en ce que A représente $-(CH_2)_3-$.

17. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisés en ce que A représente $-CH=CH-CH_2-$.

5 18. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que le substituant cétone est choisi parmi une cétone aliphatique à chaîne linéaire ou ramifiée, ladite chaîne pouvant comprendre de 1 à 8 atomes de carbone et porter éventuellement un groupe hydroxy, une cycloalkylcétone, une arylalkylcétone ou arylalkénylcétone où le
10 groupe aryle est non-substitué ou mono- ou polysubstitué, ou une hétéroarylcétone où le motif hétéroaryle est de préférence monocyclique.

15 19. Composés selon la revendication 2, caractérisés en ce que la chaîne A est un groupement $(CH_2)_3$; X est un groupement O ou OCONH ; la chaîne B est un groupement $(CH_2)_n$ où $n = 0, 2$ ou 3 ; et Y est un groupement cyclopentyle, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(Phényl)_2$, $-C(CH_3)_3$ ou un groupement phényle : p-substitué par $-COC_3H_7$, $-OCH_3$, $-CO(cyclopropyl)$, $-C(CH_3)=N-OH$, $-C(cyclopropyl)=NOH$, $-C(CH_3)=NOCH_3$ ou $-C(cyclopropyl)=N-OCH_3$, ou m-substitué
20 par $-COCH_3$ ou $-CF_3$.

25 20. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont des agonistes ou agonistes partiels des récepteurs H_3 de l'histamine et répondent à la formule générale (Ib) dans laquelle :

- A représente $-(CH_2)_n-$ où n est un nombre entier pouvant varier entre 1 et 8, de préférence entre 2 et 4 ou $-CH_2CH(CH_3)-$;
- 30 - X représente un atome d'oxygène ; de soufre ou $-OCONH-$; amine ;
- Y représente un alkyle inférieur ramifié ou droit éventuellement mono ou polyphénylique ; un radical aryle comme le groupement phényle substitué par un
35 alkyle inférieur, CF_3 , NO_2 , OCF_3 , un alcool, un

aldéhyde, une cétone, $-C(alkyl)=N-OH$;
ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,
leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures cris-
tallines polymorphiques et les formes tautomères de ces
5 composés ; et leurs isomères optiques, les mélanges racé-
miques desdits isomères et les diastéréoisomères corres-
pondants.

21. Composés selon la revendication 20, caractérisés
en ce qu'ils sont des agonistes ou agonistes partiels des
10 récepteurs H_3 de l'histamine et qu'ils répondent à la
formule générale (Ib) dans laquelle :

- A représente $-(CH_2)_n-$ où n est un nombre entier pouvant
varier entre 0 et 8, de préférence entre 2 et 4,
- X représente un atome d'oxygène ; de soufre ou
15 $-OCONH-$;
- Y représente un alkyle inférieur ramifié ou droit
éventuellement mono ou polyphénylique ; un radical
aryle comme le phényle substitué par un alkyle
inférieur, CF_3 , NO_2 , OCF_3 , un alcool ou un aldéhyde ;
20 une cétone ;

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,
leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures
cristallines polymorphiques et les formes tautomères de
ces composés ; et leurs isomères optiques, les mélanges
25 racémiques desdits isomères et les diastéréoisomères
correspondants.

22. Composés selon la revendication 21, caractérisés
en ce que la chaîne A est un groupement $(CH_2)_n$ où $n = 2$,
3 ou 4 ; X est un groupement O, S ou $OCONH$; et Y est un
30 groupement $-C(CH_3)_3$, $-CH(phenyl)_2$ ou un groupement phé-
nyle m-substitué par un groupement $-COCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ ou
 $-CH(CH_3)_2$.

23. Composés selon la revendication 20, caractérisés
en ce que la chaîne A est $-(CH_2)_3-$, X représente un
35 groupe amine et Y représente un groupe phényle méta-

substitué.

24. Composés selon la revendication 23, caractérisés en ce que Y représente un groupe phényle méta-substitué par un groupe choisi parmi CF_3 , COCH_3 et C_2H_5 .

- 5 25. Composés selon l'une des revendications 1 à 24, caractérisés en ce qu'ils sont des agonistes ou agonistes partiels des récepteurs H_3 de l'histamine et qu'ils sont choisis parmi le groupe formé par :
- * N-t-Butyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
 - 10 * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(diphénylméthyl)carbamate
 - * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2,2 diphényléthyl)-carbamate
 - * 2-(1H-Imidazol-4-yl)éthyl-N-(2,2 diphényléthyl)-carbamate
 - 15 * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(3-méthylbutyl)éther
 - * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(3,3-diméthylbutyl)éther
 - * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(4-méthylpentyl)éther
 - * 4-[3-(3-Trifluorométhylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
 - * 4-[3-(3-Nitrophénoxy)propyl]-1H-imidazole
 - 20 * 4-[2-(3-Trifluorométhylphénoxy)thioéthyl]-1H-imidazole
 - * 4-[3-(3-Trifluorométhoxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole
 - * 4-[3-(3-Isopropylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
 - * 4-[3-(3-Tert.-butylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
 - * 4-[3-(3-Ethanoylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
 - 25 * 4-[3-(3-Ethylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
 - * 4-[4-(3-Trifluorométhylphénoxy)butyl]-1H-imidazole
 - * 4-[4-(3-Ethanoylphénoxy)butyl]-1H-imidazole
 - * 4-[3-(3-Propanoylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
 - * 4-[3-(3-(1-Hydroxypropyl)phénoxy)propyl]-1H-imidazole
 - 30 * 4-[3-(3-Propylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
26. Composés chimiques selon l'une des revendications 1 à 24, caractérisés en ce qu'ils sont des agonistes ou agonistes partiels des récepteurs H_3 de l'histamine et qu'ils sont choisis parmi le groupe formé par :
- 35 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl N-(2-méthylbut-2-yl)carbamate

- N-(2,2-Diméthylpropyl) 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl
carbamate
4-[3-(3-Trifluorométhylphénylamino)propyl]-1H-imidazole
oxalate
- 5 4-[3-(3-Ethanoylphénylamino)propyl]-1H-imidazole oxalate
4-[3-(3-Ethylphénylamino)propyl]-1H-imidazole oxalate
4-[2-(3-Ethanoylphénylthio)éthyl]-1H-imidazole oxalate
4-[3-(3-(1-Hydroximinoéthyl)phénoxy)propyl]-1H-imidazole
oxalate
- 10 4-[2-(3-Trifluorométhylphénylthio)propyl]-1H-imidazole
oxalate
27. Composés selon l'une des revendications 1 à 24,
caractérisés en ce qu'ils sont agonistes ou agonistes
partiels des récepteurs H_2 de l'histamine et qu'ils sont
choisis parmi le groupe formé par
- 15 N-t-butyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2,2-diphényléthyl)carbamate
3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(3-méthylbutyl)éther
3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(3,3-diméthylbutyl)éther
- 20 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(4-méthylpentyl)éther
4-[3-(3-Trifluorométhylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
4-[2-(3-Trifluorométhylphénoxy)thioéthyl]-1H-imidazole
4-[3-(3-Trifluorométhoxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole
4-[3-(3-Isopropylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
- 25 4-[3-(3-tert.butylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
4-[3-(3-Ethanoylphénoxy)propyl]-1H-imidazole
4-[4-(3-Trifluorométhylphénoxy)butyl]-1H-imidazole
4-[4-(3-Ethanoylphénoxy)butyl]-1H-imidazole
3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl N-(2-méthylbut-2-yl)carbamate
- 30 N-(2,2-Diméthylpropyl)3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carba-
mate
4-[3-(3-Trifluorométhylphénylamino)propyl]-1H-imidazole
oxalate
4-[3-(3-Ethylphénylamino)propyl]-1H-imidazole oxalate
- 35 4-[2-(3-Ethanoylphénylthio)éthyl]-1H-imidazole oxalate

28. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 27 pour la fabrication d'un médicament agissant comme agoniste ou agoniste partiel des récepteurs H_3 de l'histamine.

5 29. Utilisation d'un composé chimique selon l'une des revendications 1 à 27 pour la fabrication d'un médicament destiné à inhiber la synthèse et/ou la libération de l'histamine et certains autres médiateurs tels que neuro-peptides ou noradrénaline dans les tissus humains ou ani-
10 maux.

30. Composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé chimique selon l'une des revendications 1 à 27, dans un excipient pharmaceutiquement acceptable, destinée à une action ago-
15 niste ou agoniste partielle sur les récepteurs de l'histamine.

31. Utilisation d'un composé agoniste ou agoniste partiel des récepteurs H_3 de l'histamine selon l'une des revendications 1 à 27 pour la fabrication d'un médicament
20 destiné à exercer une activité sédatrice, tranquillisante, anti stress, analgésique, anti-migraineuse, et à traiter les troubles psychosomatiques, les affections respiratoires, allergiques, rhumatismales, ou inflammatoires de l'oeil, de l'appareil urogénital, du tractus digestif, de
25 la peau, de l'appareil respiratoire, des bronches.

32. Utilisation d'un composé agoniste ou agoniste partiel des récepteurs H_3 de l'histamine selon l'une des revendications 1 à 27 et 31 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de l'asthme, des
30 bronchites, des rhinites, des trachéites, des dysfonctionnements et infarctus du myocarde, des ulcères gastriques ou duodénaux, des colites ulcéraires, de la maladie de Crohn, du syndrome du colon irritable, des cystites, des métrites, des incontinences urinaire et fé-
35 cale, des urticaires, des démangeaisons, des arthrites,

des conjonctivites, du syndrome prémenstruel.

33. Médicament selon l'une des revendications 1 à 27, 28, 29, 31 et 32, caractérisé en ce qu'il est administrable par voie générale ou locale notamment sous
5 forme de pommades, de collyres ou de dispositifs pour absorption transcutanée ou transdermique.

34. Médicament selon la revendication 33, caractérisé en ce que, notamment lors d'une prise orale, les doses unitaires sont comprises entre 0,03 et 3 mg/kg chez
10 l'homme.

35. Composés chimiques selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont des antagonistes des récepteurs H_3 de l'histamine répondant à la formule générale (Ia) ou (Ib) dans laquelle :

- 15 - la chaîne A représente un groupement alkyle droit $-(CH_2)_n-$ où n est un nombre entier pouvant varier entre 1 et 8 de préférence entre 1 et 4 ; un groupement alcène droit comprenant de 1 à 4 atomes de carbone.
- 20 - le groupement X représente $-OCONH-$; $-OCON$ (alkyle)- ; $-OCON$ (alcène)- ; $-OCO-$; $-OCSNH-$; $-CH_2-$; $-O-$; $-OCH_2CO-$; $-CO-$; $-S-$; amine ; alcène ;
- 25 - la chaîne B représente un alkyle inférieur droit, ramifié , comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; $-(CH_2)_n$ (hétéroatome)-, où l'hétéroatome est de préférence un atome d'oxygène ou de soufre (où n est un nombre entier pouvant varier entre 0 et 4)
- 30 - le groupement Y représente un groupement phényle non substitué, mono ou polysubstitué par un ou plusieurs substituant, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, un alkyl linéaire ou ramifié, CF_3 , $SO_2N(alkyl)_2$, $S(alkyl)$, $S(aryl)$, SCH_2 (phényle), $SO_2N(CH_3)_2$, SCH_3 , un alcène droit ou ramifié, un alcyne droit ou ramifié, éventuellement substitué par un radical trialkyl silyle, OCH_3 , NO_2 , OCF_3 , une cétone,
- 35 un alcool, une sulfone, un acétal, CH_2CN , un aldéhyde,

-(alkyl)C=NOH, -CH=N-O(alkyl), -(alkyl)C=NO(alkyl), -C(alkyl)=N-NHCONH₂, -CH=CH-CHO, -O(alkyl), -O(aryl), -CH=NOH ; -OCH₂(phényl), un hétérocycle éventuellement substitué ;

- 5 un hétérocycle comprenant un hétéroatome de soufre ; un cycloalkyle ; un groupement bicyclique, de préférence un groupement norbornyle ; un cycle phényle accolé à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ou à un carbocycle ou un hétérocycle portant une fonction
- 10 cétone ; un alkyle droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; un alkyle polyphénylique où les groupements phényles sont soit non substitués, soit mono ou polysubstitués ; une phénylalkylcétone où le groupement alkyle est ramifié ou non, ou cyclique ; une
- 15 benzophénone substituée ou non ; un phénylalcool substitué ou non, droit ou ramifié ou cyclique ; un alcyne droit ou ramifié ; un alcène droit ou ramifié ; un groupement pipéridinyle ; un phénylcycloalkyle ; un groupement polycyclique, notamment un groupement
- 20 fluorényle, un groupement naphtyle ou polyhydronaphtyle, ou un groupement indanyle ; un groupement phénol ; une cétone ou dérivé cétonique ; un groupement diphenyle ; un groupement phénoxyphényle ; un groupement benzyloxyphényle ;
- 25 ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs hydrates, leurs sels hydratés, les structures cristallines polymorphiques et les formes tautomères de ces composés ; et leurs isomères optiques, les mélanges racémiques desdits isomères et les diastéréoisomères
- 30 correspondants.

36. Composés chimiques selon la revendication 35, caractérisés en ce qu'ils sont des antagonistes des récepteurs H₃ de l'histamine et qu'ils répondent à la formule générale (Ia) ou (Ib) dans laquelle :

- 35 - la chaîne A représente un groupement alkyle droit

- $-(CH_2)_n-$ où n est un nombre entier pouvant varier entre 0 et 8 ; un groupement alcène droit comprenant de 1 à 4 atomes de carbone ;
- 5 - le groupement X représente $-CONH-$;
 $-CON(alkyle)-$; $-CON(alcène)-$; $-OCO-$; $-OCSNH-$;
 $-CH_2-$; $-O-$; $-OCH_2CO-$; $-CO-$; $-S-$;
- 10 - la chaîne B représente un alkyle inférieur comprenant de 1 à 5 atomes de carbone ; $-(CH_2)_n(hétéroatome)-$ où l'hétéroatome est de préférence un atome de soufre ou d'oxygène et n est un nombre entier pouvant varier entre 0 et 4 ;
- 15 - le groupement Y représente un groupement phényle non substitué, mono ou polysubstitué par un halogène (F, Cl), un alkyle, CF_3 , $SO_2N(alkyl)_2$, $S(alkyl)$, alcène droit ou ramifié, un alcyne droit ou ramifié, OCH_3 , NO_2 , GCF_3 , CH_2CN , une cétone, un aldéhyde, un alcool, $-(alkyl)C=NOH$, $-(alkyl)C=NOCH_3$, $-O(alkyl)$, $-CH=CH-CHO$, $-CH=NCH$, $-C(alkyl)=NOH$, $-C(alkyl)=NOCH_3$, $-OCH_2(phényle)$;
- 20 un hétérocycle comprenant un hétéroatome de soufre ; un cycloalkyle ; un groupement bicyclique de préférence un groupement norbornyle ; un cycle phényle accolé à un hétérocycle comprenant un hétéroatome d'azote ; un alkyle droit ou ramifié comprenant de 1 à 8 atomes de carbone ; un alkyle polyphénylique où les groupements
- 25 phényles sont soit non substitués, soit mono ou polysubstitués ; une phénylalkylcétone où le groupement alkyle est ramifié ou non, ou cyclique ; une benzophénone substituée ou non ; un phénylalcool
- 30 substitué ou non, droit ou ramifié ou cyclique ; un alcène droit ou ramifié ; un alcyne droit ou ramifié ; un groupement pipéridinyle ; un groupement phénylcycloalkyle ; un groupement polycyclique notamment un groupement fluorényle, un groupement
- 35 naphthyle ou polyhydronaphthyle , ou un groupement

indanyle ; un groupement phénol ; un groupement
diphényle ; un groupement phénoxyphényle ; un
groupement benzyloxyphényle ; ainsi que leurs sels
pharmaceutiquement acceptables, leurs hydrates, leurs
5 sels hydratés, les structures cristallines
polymorphiques et les formes tautomères de ces
composés; et leurs isomères optiques, les mélanges
racémiques desdits isomères et les diastéréoisomères
correspondants.

10 37. Composés chimiques selon la revendication 36,
caractérisés en ce que la chaîne A est un groupement
- $(CH_2)_3$ - ; X est un groupement O ou OCONH ; la chaîne B
est un groupement - $(CH_2)_2$ - ou - $(CH_2)_3$ - ; et Y est un
groupement cyclopentyle ou un groupement phényle p-
15 substitué par -CO(cyclopropyl), -COC₃H₇, -OCH₃, -
CHOH(cyclopropyl), -C(CH₃)=N-OH, -C(cyclopropyl)=N-OH,
-C(CH₃)=N-OCH₃ ou -C(cyclopropyl)=N-OCH₃.

20 38. Composés selon la revendication 35, caractérisés
en ce qu'ils répondent à la formule Ib dans laquelle A et
X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle
au moins mono-substitué par une cétone.

25 39. Composés selon la revendication 38, caractérisés
en ce que le substituant cétone est choisi parmi une
cétone aliphatique à chaîne linéaire ou ramifiée, ladite
chaîne pouvant comprendre de 1 à 8 atomes de carbone et
portant éventuellement un groupe hydroxy, une
cycloalkylcétone, une arylalkylcétone ou
arylalcénylcétone où le groupe aryle est non-substitué ou
mono- ou poly-substitué, ou une hétéroarylcétone où le
30 motif hétéroaryle est de préférence monocyclique.

40. Composés selon la revendication 35, caractérisés
en ce qu'ils répondent à la formule (Ib) dans laquelle A
et X sont tels que définis et Y représente un groupe
phényle au moins mono-substitué par un groupement oxime.

35 41. Composés selon l'une des revendications 38 à 40,

caractérisés en ce que Y représente un groupe phényle disubstitué, l'un des substituants étant choisi parmi les atomes d'halogène et un groupe alkyl inférieur.

5 42. Composés selon la revendication 35, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ib) dans laquelle A et X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle au moins mono-substitué par un acétal.

10 43. Composés selon la revendication 35, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ib) dans laquelle A et X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle au moins mono-substitué par une sulfone.

15 44. Composés selon la revendication 35, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule Ib dans laquelle A et X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle au moins mono-substitué par un groupe oxadiazole éventuellement substitué.

20 45. Composés selon la revendication 35, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ib) dans laquelle A et X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle au moins mono-substitué par un substituant aliphatique insaturé.

25 46. Composés selon la revendication 45, caractérisés en ce que Y représente un groupe phényle substitué par groupe alcyne linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un radical trialkyl silyle.

30 47. Composés selon la revendication 35 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ib) dans laquelle A et X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle accolé à un carbocycle portant une fonction cétone.

35 48. Composés selon la revendication 35, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ib) dans laquelle A et X sont tels que définis et Y représente un groupe phényle accolé à un hétérocycle portant une fonction cétone.

49. Composés selon l'une quelconque des revendications 38 à 48, caractérisés en ce que A représente $-(CH_2)_3-$.

5 50. Composés selon l'une quelconque des revendications 38 à 49, caractérisés en ce que X représente l'oxygène.

51. Composés chimiques selon l'une des revendications 1 à 19 et 35 à 50, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi le groupe formé par :

- 10 * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-propyl carbamate
- * N-Butyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-pentyl carbamate
- * N-Hexyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
- * N-Heptyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
- 15 * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-octyl carbamate
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-heptyl) carbamate
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-octyl) carbamate
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(3-méthylbutyl) carbamate
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-méthylbutyl) carbamate
- 20 * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-pentyl) carbamate
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N,N-dipropyl carbamate
- * N,N-Diallyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
- * N-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxycarbonyl)pipéridine
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-trans-(2-phénylcyclo-
- 25 propyl)-carbamate
- * N-(4-Fluorophénylméthyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)éthyl carbamate
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl N-(2-phénylpropyl) carbamate
- * N-(3-(Trifluorométhyl)phénylméthyl)-3-(1H-imidazol-4-
- 30 yl)propyl carbamate
- * N-Fluorén-9-yl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
- * N-(4-(Trifluorométhoxy)phényl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-(2-thényl) carbamate
- 35 * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-phényl thioncarbamate

- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)-1-(4-méthylphényl)propanone
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)-4-phénylbut-1-ène
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)-4-phénylbutane
- * Cyclohexylméthyl-(1H-imidazol-4-yl)méthyl éther
- 5 * (Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)méthyl-(1H-imidazol-4-yl)méthyl éther
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-3-(4-méthylphényl)propyl éther
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-naphthylméthyl éther
- 10 * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(4-biphényl)méthyl éther
- * (3-(4-Trifluorométhyl)phényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-quinolylméthyl éther
- * 3-(2,4-Dichlorophényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther
- 15 * 2-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)éthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-3-(4-méthoxyphényl)propyl éther
- 20 * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-phényléthyl éther
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-heptyl éther
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(2-méthylpropyl)éther
- * 2-(Cyclohexyléthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(pent-4-ynyl)éther
- 25 * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-(phénoxy)éthyl éther
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-4-(méthylthio)phénylméthyl éther
- * 3-(4-Fluorophényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)prop-2-ényl éther
- 30 * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(diphénylméthyl) éther
- * ((4-Fluorophényl)phénylméthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther
- * Bis(4-fluorophényl)méthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther
- 35 * 2-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-1-phényléthanone

- * 2-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-1-(3-nitrophényl)
éthanone
- * 4-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butan-2-one
- * (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)carbaldéhyde
- 5 * (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone
- * (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propanone
- * (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-2-
méthylpropanone
- * Cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
10 cétone
- * Cyclobutyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
cétone
- * Cyclopentyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
cétone
- 15 * Cyclohexyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
cétone
- * (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)phényl cétone
- * (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-4-
fluorophénylcétone
- 20 * (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)méthanol
- * 1-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanol
- * 1-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-2-
méthylpropanol
- * Cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
25 méthanol
- * 4-[3-(1,2,3,4-Tétrahydronaphth-6-yloxy)propyl]-1H-
imidazole
- * 4-[3-(Indan-5-yloxy)propyl]-1H-imidazole
- * 4-[3-(3-N,N-Diméthylsulphonamidophénoxy)propyl]-1H-
30 imidazole
- * 4-[3-(3-Hydroxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-4-méthoxyphényl éther
- * 3-Cyclopentylpropyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-isopropyl carbamate
- 35 * 4-[3-(4-Cyanométhyl phénoxy)propyl]-1H-imidazole

- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)-1-(4-méthylphényl)propanone
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)-4-phénylbut-1-ène
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)-4-phénylbutane
- * Cyclohexylméthyl-(1H-imidazol-4-yl)méthyl éther
- 5 * (Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)méthyl-(1H-imidazol-4-yl)
méthyl éther
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-3-(4-méthylphényl)propyl
éther
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-naphthylméthyl éther
- 10 * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(4-biphényl)méthyl éther
- * (3-(4-Trifluorométhyl)phényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-
yl)propyl éther
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-quinolylméthyl éther
- * 3-(2,4-Dichlorophényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl
15 éther
- * 2-(Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)éthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)
propyl éther
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-3-(4-méthoxyphényl)propyl
éther
- 20 * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-phényléthyl éther
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-heptyl éther
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(2-méthylpropyl)éther
- * 2-(Cyclohexyléthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(pent-4-ynyl)éther
- 25 * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-(phénoxy)éthyl éther
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-4-(méthylthio)phénylméthyl
éther
- * 3-(4-Fluorophényl)propyl-3-(1H-imidazol-4-yl)prop-2-
ényl éther
- 30 * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-(diphénylméthyl) éther
- * ((4-Fluorophényl)phénylméthyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)
propyl éther
- * Bis(4-fluorophényl)méthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl
éther
- 35 * 2-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-1-phényléthanone

- * 2-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-1-(3-nitrophényl)
éthanone
- * 4-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butan-2-one
- * (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)carbaldéhyde
- 5 * (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone
- * (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propanone
- * (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-2-
méthylpropanone
- * Cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
10 cétone
- * Cyclobutyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
cétone
- * Cyclopentyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
cétone
- 15 * Cyclohexyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
cétone
- * (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)phényl cétone
- * (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-4-
fluorophénylcétone
- 20 * (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)méthanol
- * 1-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanol
- * 1-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)-2-
méthylpropanol
- * Cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
25 méthanol
- * 4-[3-(1,2,3,4-Tétrahydronaphth-6-yloxy)propyl]-1H-
imidazole
- * 4-[3-(Indan-5-yloxy)propyl]-1H-imidazole
- * 4-[3-(3-N,N-Diméthylsulphonamidophénoxy)propyl]-1H-
30 imidazole
- * 4-[3-(3-Hydroxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-4-méthoxyphényl éther
- * 3-Cyclopentylpropyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-isopropyl carbamate
- 35 * 4-[3-(4-Cyanométhyl phénoxy)propyl]-1H-imidazole

- * 4-[3-(4-Phénoxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole
- * (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)butanone
- * (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propan-2-one
- * N-(4-Acétylphényl)-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl
- 5 carbanate
- * N-(3-Acétylphényl)-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyl
- carbanate
- * 4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)butan-2-one
- * 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-méthoxyéthyl éther
- 10 * N-(3,3-Diphénylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl
- carbamate
- * (1H-Imidazol-4-yl)nonane
- * 3-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)propénal
- * 4-[3-(4-Ethoxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole
- 15 * 4-[2-(3-Propanoylphénoxy)éthyl]-1H-imidazole
- * (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone oxime
- * (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone O-
- méthyl oxime
- * 4-[3-(4-Benzoyloxyphénoxy)propyl]-1H-imidazole.
- 20 52. Composés chimiques selon l'une des revendications
- des revendications 1 à 19 et 35 à 50, caractérisés en ce
- qu'ils sont choisis parmi le groupe formé par :
- 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl N-prop-2-enyl carbamate
- 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl N-(3-phenylpent-3-yl)
- 25 carbamate
- N-(1,1-Diphényléthyl) 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl
- carbamate
- N-(3,5-Diméthylphényl) 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl
- carbamate
- 30 (1,1-Diméthyléthyl) 2-(1H-imidazol-4-yl)éthyl éther
- (1,1-Diméthyléthyl) 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther
- 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl prop-2-enyl éther
- 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl pent-4-enyl éther
- 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl prop-2-ynyl éther
- 35 (4-Butylphényl) 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther

- (4-Eth-1-ynylphényl)3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl (4-pent-1-ynylphényl) éther
 (4-(3,3-Diméthylbut-1-ynyl)phényl) 3-(1H-imidazol-4-yl)
 propyl éther
- 5 (4-Fluorophényl) 4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)
 butanone
 Cyclopropyl (4-(2-(1H-Imidazol-4-yl)éthyloxy)phényl)
 cétone
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) pentanone
- 10 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) hexanone
 3,3-Diméthyl (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
 butanone
 4-Hydroxy (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
 butanone
- 15 4-Hydroxy (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
 butanone éthylène acétal
 5-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy) indan-1-one
 3,4-Dihydro 6-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy) 2H-
 naphthalen-1-one
- 20 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-2-méthylphényl)
 éthanone
 (2-Fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
 éthanone
 (2-Fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
- 25 propanone
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) 2-thienyl
 cétone
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) carbaldéhyde
 oxime
- 30 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) propanone oxime
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) butanone oxime
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) pentanone oxime
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) hexanone oxime
 Cyclopropyl (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
- 35 cétone oxime

- (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-2-méthylphényl)
éthanone oxime
(2-Fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
éthanone oxime
- 5 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) carbaldéhyde O-
méthyloxime
(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) éthanone
semicarbazone
6-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy) 2H-1,3-benzoxathiol-2-
10 one
3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl (4-(5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-
3-yl)phényl) éther
(4-Fluorophényl) (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)
phényl) sulfone
- 15 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) 3-phényl prop-
2-enone
(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) heptanone
(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) 2-phényl
éthanone
- 20 4-[2-(4-Méthylphénoxy)éthyl]-1H-imidazole oxalate
4-[2-(4-Propionylphénoxy)éthyl]-1H-imidazole oxalate
4-[3-(4-sec-Butylphénoxy)propyl]-1H-imidazole oxalate
4-[3-(4-Ethylphénoxy)propyl]-1H-imidazole oxalate
4-[3-(4-Imidazol-1-yl-phénoxy)propyl]-1H-imidazole,
25 trifluoroacétate
4-[3-(4-(N,N-Diméthylsulphamoyl)phénoxy)propyl]-1H-
imidazole oxalate
4-[3-(4-Thiométhylphénoxy)propyl]-1H-imidazole oxalate
Chlorhydrate de 4-[3-(4-(Thiobenzylphénoxy)propyl)-1H-
30 imidazole
4-[3-(3-Acétylphénylthio)propyl]-1H-imidazole, oxalate
4-[3-(4-Ethylphénylamino)propyl]-1H-imidazole, oxalate
4-[3-(4-Chlorophénylamino)propyl]-1H-imidazole, oxalate
3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl (4-(2-(triméthylsilyl)eth-1-
35 ynyl)phényl) éther

- 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl (4-prop-1-ynylphényl) éther
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl 4-isopropylphényl éther
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl méthyl éther
 Ethyl 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl éther
 5 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl propyl éther
 Cyclopropyl 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl éther
 Cyclopropylméthyl 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl éther
 1-(1H-Imidazol-4-yl)-6-phényl hexane
 N-[3,5-Di(trifluorométhyl)phényl]-3-(1H-imidazol-4-yl)
 10 propyl carbamate
 N-(1-t-Butyl-2-phényl)éthyl-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl
 carbamate
 N-(1-Ethylpropyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propyl carbamate
 1-(1H-Imidazol-4-yl)-6-phényl 3-hexène
 15 53. Composés chimiques selon l'une des revendications
 1 à 19 et 35 à 50, caractérisés en ce qu'ils sont choisis
 parmi le groupe formé par
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-N-pentyl carbamate
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-2-(phénoxy)éthyl éther
 20 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone
 Cyclopropyl-(4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
 cétone
 cyclobutyl-(4-(3-(1H-Imidazol-4-
 yl)propyloxy)phényl)cétone
 25 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)phényl cétone
 1-(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanol
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone oxime
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone O-
 méthyl oxime
 30 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl-4-méthoxyphényl éther
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl N-prop-2-enyl carbamate
 N-(3,5-Diméthyl(phényl)3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl
 carbamate
 (4-Eth-1-ynylphényl) 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl éther
 35 (4-fluorophényl)4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)butanone

- Cyclopropyl(4-(2-(1H-Imidazol-4-yl)éthyloxy)phényl)cétone
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) pentanone
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) hexanone
 3,3-Diméthyl (4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
 5 butanone
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-2-méthylphényl)
 éthanone
 (2-Fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
 éthanone
 10 (2-Fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
 propanone
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) carbaldehyde
 oxime
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) propanone oxime
 15 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) pentanone oxime
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl) hexanone oxime
 Cyclopropyl(4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)cetone
 oxime
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)-2-méthylphényl)
 20 éthanone oxime
 (2-Fluoro-4-(3-(1H-imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)
 éthanone oxime
 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)carbaldéhyde O-
 méthyl oxime
 25 (4-(3-(1H-Imidazol-4-yl)propyloxy)phényl)éthanone
 semicarbazone
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl (4-(5-méthyl-1,2,4-oxadiazol-
 3-yl)phényl) éther
 4-[2-(4-Méthylphénoxy)éthyl]-1H-imidazole oxalate
 30 4-[3-(4-éthylphénoxy)propyl]1H-Imidazole oxalate
 4-[3-(4-Thiométhylphénoxy)propyl]1H-Imidazole oxalate
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl méthyl éther
 Éthyl-3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl éther
 3-(1H-Imidazol-4-yl)propyl propyl éther
 35 54. Utilisation d'un composé selon l'une des

revendications 1 à 19 et 35 à 53 pour la fabrication d'un médicament agissant comme antagoniste des récepteurs H_3 de l'histamine.

5 55. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 19 et 35 à 53 pour la fabrication d'un médicament destiné à favoriser la synthèse et/ou la libération de l'histamine et de certains autres médiateurs tels que neuropeptides ou noradrénaline dans les tissus humains ou animaux.

10 56. Composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé selon l'une des revendications 1 à 19 et 35 à 53, dans un excipient pharmaceutiquement acceptable, destinée à une action antagoniste des récepteurs de l'histamine.

15 57. Utilisation d'un composé antagoniste des récepteurs H_3 de l'histamine selon l'une des revendications 1 à 19 et 35 à 53 pour la fabrication d'un médicament destiné notamment à exercer une activité psychotrope, activatrice de l'éveil, de l'attention, de la mémoire, de l'humeur, de la vigilance, de la capacité d'apprentissage ou à traiter les états dépressifs, asthéniques, les troubles cognitifs notamment psychotiques.

20 58. Utilisation d'un composé antagoniste des récepteurs H_3 de l'histamine selon l'une des revendications 1 à 19, 35 à 53 et 57 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de la maladie d'Alzheimer.

25 59. Utilisation d'un composé antagoniste des récepteurs H_3 de l'histamine selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, 35 à 53 et 57 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des troubles de l'équilibration et des vertiges.

30 60. Médicament selon l'une des revendications 54, 55,

57 à 59, caractérisé en ce qu'il est administré à l'homme à une dose unitaire de 0,03 à 3 mg/kg.

5 61. Procédé de mise en évidence in vivo de l'effet agoniste, agoniste partiel ou antagoniste des récepteurs H_3 de l'histamine d'un composé chimique selon l'une des revendications 1 à 27 et 35 à 53, caractérisé par les étapes successives suivantes :

- 10 a - administration du composé chimique à une souris,
b - mesure in vivo dans les neurones histaminergiques cérébraux des variations du taux de télé-méthylhistamine,
c - détermination en fonction des résultats de l'étape b/ du caractère agoniste, agoniste partiel ou antagoniste dudit composé chimique.

15 62. Procédé de mise en évidence in vivo de l'effet agoniste, agoniste partiel ou antagoniste des récepteurs H_3 de l'histamine d'un composé chimique selon l'une des revendications 1 à 27 et 35 à 53, caractérisé par les étapes successives suivantes :

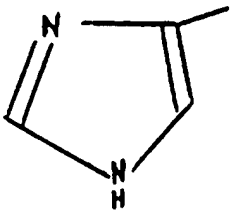
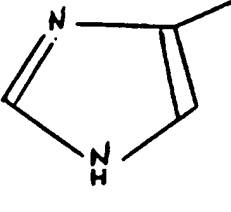
- 20 a - administration intra-veineuse d'un inducteur de l'extravasation plasmatique à un rat anesthésié et d'un colorant,
b - mesure, après sacrifice du rat, de l'extravasation plasmatique induite dans les organes périphériques, reflétée par le taux tissulaire de colorant,
25 c - détermination en fonction des résultats de l'étape b/ du caractère agoniste, agoniste partiel ou antagoniste dudit composé chimique.

30 63. Procédé selon la revendication 62, caractérisé en ce que l'inducteur d'extravasation plasmatique est la capsaïcine et/ou le colorant est le Bleu Evans.

64. Procédé selon la revendication 63, caractérisé en ce que la capsaïcine est utilisée à une concentration d'environ 90 μ g/kg.



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 233/64, 409/12, 401/12, 405/12, 411/12, 413/12, A61K 31/415, G01N 33/567</p>	<p>A3</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 96/29315 (43) Date de publication internationale: 26 septembre 1996 (26.09.96)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00432 (22) Date de dépôt international: 21 mars 1996 (21.03.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/03267 21 mars 1995 (21.03.95) FR (71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris Cédex 13 (FR). SOCIÉTÉ CIVILE BIOPROJET [FR/FR]; 30, rue des Francs-Bourgeois, F-75003 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): SCHWARTZ, Jean-Charles [FR/FR]; 9, villa Seurat, F-75014 Paris (FR). ARRANG, Jean-Michel [FR/FR]; 11, résidence du Château-de-Courcelles, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). GARBARG, Monique [FR/FR]; 26, boulevard Gouvion-Saint-Cyr, F-75017 Paris (FR). QUEMENER, Agnès [FR/FR]; 11, rue de Reims, F-75013 Paris (FR). LECOMTE, Jeanne-Marie [FR/FR]; 30, rue des Francs-Bourgeois, F-75003 Paris (FR). LIGNEAU, Xavier [FR/FR]; 10, rue des Tanneries, F-75013 Paris (FR). SCHUNACK, Walter, G. [DE/DE]; Spanische Alle 95, D-14129 Berlin (DE). STARK, Holger</p>		<p>[DE/DE]; Lothar-Bucher-Strasse 19, D-12157 Berlin (DE). PURAND, Katja [DE/DE]; Frobenstrasse 22, D-12249 Berlin (DE). HÜLS, Annette [DE/DE]; Markelstrasse 57, D-12163 Berlin (DE). REIDEMEISTER, Sybille [DE/DE]; Berner Strasse, D-12205 Berlin (DE). ATHMANI, Salah [DZ/GB]; 6 Johnstone Drive, 1/2, Rutherglen, Glasgow GY3 2PS (GB). GANELLIN, Charon, Robin [GB/GB]; Kinwood, Briary Wood End, Welwyn, Hertfordshire AL6 0TD (GB). PELLOUX-LEON, Nadia [FR/FR]; 18, avenue de la Plaine-Fleurie, F-38240 Meylan (FR). TERTIUX, Wasyl [GB/GB]; 81 The Commons, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 4RZ (GB). KRAUSE, Michael, C., O. [DE/DE]; Prinzregentenstrasse 1a, D-10717 Berlin (DE). BASSEM, Sadek [-/DE]; Sedanstrasse 27, D-12167 Berlin (DE). (74) Mandataire: BERNASCONI, Jean; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR). (81) Etats désignés: CA, JP, MX, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i> (88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 24 octobre 1996 (24.10.96)</p>
<p>(54) Title: IMIDAZOLE DERIVATIVES AS HISTAMINE RECEPTOR H₃ (ANT)AGONISTS (54) Titre: DERIVES D'IMIDAZOLE (ANT)AGONISTES DU RECEPTEUR H₃ DE L'HISTAMINE (57) Abstract Novel imidazole derivatives as histamine receptor H₃ antagonists and/or agonists, preparation thereof and therapeutical uses thereof. Chemical compounds for use as histamine receptor H₃ agonists, partial agonists or antagonists, having general formula (Ia) or (Ib), the use thereof for making drugs, and methods for revealing the agonist, partial agonist or antagonist activity of such compounds in vivo, are disclosed. (57) Abrégé Nouveaux dérivés de l'imidazole antagonistes et/ou agonistes du récepteur H₃ de l'histamine, leur préparation et leurs applications thérapeutiques. Composés chimiques agonistes, agonistes partiels ou antagonistes des récepteurs H₃ de l'histamine répondant à la formule générale (Ia) ou (Ib), leur utilisation pour la fabrication de médicaments et procédés de mise en évidence in vivo de l'effet agoniste, agoniste partiel ou antagoniste de tels composés.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>(CHAIN A)-X-(CHAINB)-Y (Chaîne A)-X-(chaîne B)-Y (Ia)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(Chaîne A)-X-Y (CHAIN A)-X-Y (Ib)</p> </div> </div>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 96/00432

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D233/64 C07D409/12 C07D401/12 C07D405/12 C07D411/12
C07D413/12 A61K31/415 G01N33/567

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93 14070 A (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) 22 July 1993 cited in the application see the whole document ---	1-27, 30, 33-60
X	WO 95 06037 A (VRIJE UNIVERSITEIT (AMSTERDAM)) 2 March 1995 see the whole document ---	1-60
X	WO 93 12107 A (SCHERING CORPORATION) 24 June 1993 see the whole document ---	1-60
X	WO 93 12108 A (SCHERING CORPORATION) 24 June 1993 see the whole document ---	1-60
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 1996

Date of mailing of the international search report

05.09.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

ALLARD, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. J Application No

PCT/FR 96/00432

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 81, no. 15, 14 October 1974 Columbus, Ohio, US; abstract no. 91426e, W. SCHUNACK ET AL.: "Structure-activity relationship of histamine analogs. 4. Ethers and esters of 4-(2-hydroxyethyl)imidazole and esters of 4-imidazolepropionic acid" page 456; XP002006246 see abstract & ARCH. PHARM., vol. 307, no. 7, WEINHEIM, DE, pages 517-23, ---	1,2,6, 15,30, 33-36, 56,60
X	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 70, no. 3, WASHINGTON DC, US, pages 341-3, XP002006240 J.L. KELLEY ET AL.: "Inhibition of histidine decarboxylase by imidazole derivatives" see the whole document ---	1,2,8, 11,15, 16,20, 21,30, 35,36, 56,60
X	EP 0 194 984 A (CONTINENTAL PHARMA, INC.) 17 September 1986 see the whole document ---	1,2,8, 15,30, 31, 33-35, 56,60
X	EP 0 058 047 A (FARMOS-YHTYMÄ OY) 18 August 1982 see the whole document ---	1,2,8, 15-18, 30, 33-35, 56,60
X	EP 0 034 474 A (FARMOS-YHTYMÄ OY) 26 August 1981 see the whole document ---	1,2,8, 17,18, 30, 33-35, 56,60

	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No
PCT/FR 96/00432

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 94, no. 4, 23 February 1972, WASHINGTON DC, US, pages 1316-1323, XP002006241 T.H. FIFE ET AL.: "Atypical deacylation of the acyl enzymes formed in the reaction of alpha-chymotrypsin with bis (4-nitrophenyl) carbonate and o-(4-nitrophenyl) carbonate" *page 1317, left-hand column, 1st paragraph the text*	1,2,6, 15,35,36
X	--- JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 25, no. 3, PROVO, US, pages 915-6, XP002006242 J. ALTMAN ET AL.: "4(5)-Vinylimidazole by dehydrobromination of 1-triphenylmethyl-4-(2-bromoethyl) imidazole" *page 915, compound 8*	1,2,9, 15,20, 21,35,36
X	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, LONDON, GB, pages 43-51, XP002006243 A.R. BATTERSBY ET AL.: "Studies of enzyme-mediated reactions. Part 13. Stereochemical course of the formation of histamine by decarboxylation of (2S)-histidine with enzymes from Clostridium welchii and Lactobacillus 30a" *page 48, left-hand column, next to last paragraph*	1-3,15, 20,21, 35,36
X	--- RECUEIL DES TRAVAUX CHIMIQUES DES PAYS-BAS, vol. 89, no. 11, AMSTERDAM, NL, pages 1181-4, XP002006244 W. BLOEMHOFF ET AL.: "An improved synthesis of 4-imidazoleethanol" *page 1182, compound III*	1,2,9, 15,20, 21,35,36
X	--- JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 71, no. 12, 24 December 1949, WASHINGTON DC, US, pages 3942-4, XP002006245 C.F. HUEBNER ET AL.: "Studies of imidazole compounds. IV. Derivatives of 4-ethylimidazole" *compounds IIIa and IIIb*	1,2,9, 15,20, 21,35,36
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interns 1 Application No

PCT/FR 96/00432

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 60, no. 7, 30 March 1964 Columbus, Ohio, US; abstract no. 8121h, F. SCHNEIDER: "Relation between structure, pK value, and catalytic properties of imidazole derivatives and histidyl peptides" XP002006247 *abstract, in particular column 8122, 10th line * & Z. PHYSIOL. CHEM., vol. 334, pages 26-43, -----</p>	<p>1,2,11, 15,20, 21,35,36</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 96/00432

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-60
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
please see annex!

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

please see annex.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-60

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The present application pertains to:

- a) imidazole derivatives (claims 1-27 and 35-53), their use in the manufacture of drugs and the drugs containing them (claims 28-34 and 54-60);
- b) in vivo demonstration of the effect of these derivatives on H₃ histamine receptors as indicated by the variations in the level of telemethylhistamine (claim 61), and
- c) in vivo demonstration of the effect of these derivatives on H₃ histamine receptors as indicated by plasmic extravasation induced in the peripheral organs of the rat (claims 62-64).

Neither the search nor the international search report can be considered complete (see PCT Search Guidelines, III, 2.1 and 3.7) in view of the exceedingly large number of claims and their extremely great breadth, giving rise to numerous inconsistencies (independent claim 1, for example, stipulates the presence of a chain A, whereas "dependent" claims 2, 21 and 36 encompass the case where chain A is not present) and in view of the large number of known imidazole derivatives covered by the claims, notably where there is a modulating action on the H₃ histamine receptors.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/FR 96/00432

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members:	Publication date
WO-A-9314070	22-07-93	FR-A- 2686084	16-07-93
		CA-A- 2105867	11-07-93
		EP-A- 0597088	18-05-94
		JP-T- 6506003	07-07-94
WO-A-9506037	02-03-95	AU-B- 7823894	21-03-95
		NL-A- 9302045	16-03-95
WO-A-9312107	24-06-93	AT-T- 140223	15-07-96
		AU-B- 665604	11-01-96
		AU-B- 3275893	19-07-93
		CA-A- 2126086	24-06-93
		DE-D- 69212164	14-08-96
		EP-A- 0619818	19-10-94
		JP-B- 7121938	25-12-95
		JP-T- 6511252	15-12-94
		NZ-A- 246434	27-02-96
		ZA-A- 9209785	21-06-93
WO-A-9312108	24-06-93	AT-T- 141269	15-08-96
		AU-B- 671092	15-08-96
		AU-B- 3277393	19-07-93
		CA-A- 2129679	24-06-93
		EP-A- 0618913	12-10-94
		JP-B- 7121939	25-12-95
		JP-T- 6511009	08-12-94
		NZ-A- 246441	27-02-96
		US-A- 5463074	31-10-95
		ZA-A- 9209788	22-06-93
EP-A-194984	17-09-86	LU-A- 85747	04-08-86
		AU-B- 597239	31-05-90
		AU-B- 5269686	31-07-86
		CA-A- 1273942	11-09-90
		JP-A- 61176571	08-08-86
		US-A- 4738979	19-04-88
EP-A-58047	18-08-82	GB-A- 2092569	18-08-82
		AT-T- 10192	15-11-84
		AU-B- 552322	29-05-86

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/FR 96/00432

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-58047		AU-B- 8014482	12-08-82
		CA-A- 1176259	16-10-84
		JP-C- 1635140	20-01-92
		JP-B- 2061458	20-12-90
		JP-A- 57149273	14-09-82
		SU-A- 1162372	15-06-85
		US-A- 4514412	30-04-85
		US-E- RE32400	14-04-87

EP-A-34474	26-08-81	GB-A- 2069481	26-08-81
		AT-T- 4709	15-10-83
		AT-T- 2322	15-02-83
		AU-B- 528275	21-04-83
		AU-B- 6716381	20-08-81
		AU-B- 537028	31-05-84
		AU-B- 6716481	20-08-81
		CA-A- 1160238	10-01-84
		CA-A- 1167454	15-05-84
		EP-A- 0034473	26-08-81
		JP-C- 1626344	28-11-91
		JP-B- 2049308	29-10-90
		JP-A- 56128768	08-10-81
		JP-C- 1592848	14-12-90
		JP-B- 2015538	12-04-90
		JP-A- 56128767	08-10-81
		SU-A- 1074404	15-02-84
		US-A- 4333947	08-06-82
		US-A- 4568686	04-02-86
		US-A- 4684659	04-08-87

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demar. internationale No
PCT/FR 96/00432

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D233/64 C07D409/12 C07D401/12 C07D405/12 C07D411/12
C07D413/12 A61K31/415 G01N33/567

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 93 14070 A (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) 22 Juillet 1993 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-27,30, 33-60
X	WO 95 06037 A (VRIJE UNIVERSITEIT (AMSTERDAM)) 2 Mars 1995 voir le document en entier ---	1-60
X	WO 93 12107 A (SCHERING CORPORATION) 24 Juin 1993 voir le document en entier ---	1-60
X	WO 93 12108 A (SCHERING CORPORATION) 24 Juin 1993 voir le document en entier ---	1-60
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 Juin 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05.09.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

ALLARD, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Démarr. Internationale No

PCT/FR 96/00432

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 81, no. 15, 14 Octobre 1974 Columbus, Ohio, US; abstract no. 91426e, W. SCHUNACK ET AL.: "Structure-activity relationship of histamine analogs. 4. Ethers and esters of 4-(2-hydroxyethyl)imidazole and esters of 4-imidazolepropionic acid" page 456; XP002006246 voir abrégé & ARCH. PHARM., vol. 307, no. 7, WEINHEIM, DE, pages 517-23, ---	1,2,6, 15,30, 33-36, 56,60
X	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 70, no. 3, WASHINGTON DC, US, pages 341-3, XP002006240 J.L. KELLEY ET AL.: "Inhibition of histidine decarboxylase by imidazole derivatives" voir le document en entier ---	1,2,8, 11,15, 16,20, 21,30, 35,36, 56,60
X	EP 0 194 984 A (CONTINENTAL PHARMA, INC.) 17 Septembre 1986 voir le document en entier ---	1,2,8, 15,30, 31, 33-35, 56,60
X	EP 0 058 047 A (FARMOS-YHTYMÄ OY) 18 Août 1982 voir le document en entier ---	1,2,8, 15-18, 30, 33-35, 56,60
X	EP 0 034 474 A (FARMOS-YHTYMÄ OY) 26 Août 1981 voir le document en entier ---	1,2,8, 17,18, 30, 33-35, 56,60

	-/--	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 96/00432

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 94, no. 4, 23 Février 1972, WASHINGTON DC, US, pages 1316-1323, XP002006241 T.H. FIFE ET AL.: "Atypical deacylation of the acyl enzymes formed in the reaction of alpha-chymotrypsin with bis (4-nitrophenyl) carbonate and o-(4-nitrophenyl) carbonate" * page 1317, colonne de gauche, premier paragraphe du texte *	1,2,6, 15,35,36
X	--- JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 25, no. 3, PROVO, US, pages 915-6, XP002006242 J. ALTMAN ET AL.: "4(5)-Vinylimidazole by dehydrobromination of 1-triphenylmethyl-4-(2-bromoethyl) imidazole" * page 915, composé 8 *	1,2,9, 15,20, 21,35,36
X	--- JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, LONDON, GB, pages 43-51, XP002006243 A.R. BATTERSBY ET AL.: "Studies of enzyme-mediated reactions. Part 13. Stereochemical course of the formation of histamine by decarboxylation of (2S)-histidine with enzymes from Clostridium welchii and Lactobacillus 30a" * page 48, colonne de gauche, avant-dernier paragraphe *	1-3,15, 20,21, 35,36
X	--- RECUEIL DES TRAVAUX CHIMIQUES DES PAYS-BAS, vol. 89, no. 11, AMSTERDAM, NL, pages 1181-4, XP002006244 W. BLOEMHOFF ET AL.: "An improved synthesis of 4-imidazoleethanol" * page 1182, composé III *	1,2,9, 15,20, 21,35,36
X	--- JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 71, no. 12, 24 Décembre 1949, WASHINGTON DC, US, pages 3942-4, XP002006245 C.F. HUEBNER ET AL.: "Studies of imidazole compounds. IV. Derivatives of 4-ethylimidazole" * composés IIIa et IIIb *	1,2,9, 15,20, 21,35,36
	--- -/--	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Démarr. internationale No
PCT/FR 96/00432

C.(note) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 60, no. 7, 30 Mars 1964 Columbus, Ohio, US; abstract no. 8121h, F. SCHNEIDER: "Relation between structure, pK value, and catalytic properties of imidazole derivatives and histidyl peptides" XP002006247 * abrégé, en particulier colonne 8122, 10ème ligne * & Z. PHYSIOL. CHEM., vol. 334, pages 26-43,</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	<p>1,2,11, 15,20, 21,35,36</p>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR96/00432

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n° 1-60
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir annexe s.v.p. ! *
3. ☐ Les revendications n°
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

Voir annexe s.v.p. !

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°:
4. ☒ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°:
1-60

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUÉS SUR PCT/ISA/210

*

Ni la recherche ni le rapport de recherche international ne peuvent être considérés comme exhaustifs (voir Directives concernant la recherche selon le PCT, III 2.1 et 3.7), eu égard au nombre excessivement élevé de revendications et à leur étendue extrêmement large, ainsi qu'au nombreuses incohérences dans leur rédaction (la revendication indépendante 1 impose par exemple la présence d'une chaîne A, alors que les revendications "dépendantes" 2, 21 et 36 englobent le cas où la chaîne A est absente) d'une part, et au nombre élevé de dérivés d'imidazole connus, ayant notamment une activité modulatrice des récepteurs d'histamine H₃, couverts par les revendications d'autre part.

La présente demande concerne:

- a) des dérivés d'imidazole (revendications 1-27 et 35-53), leur utilisation pour la fabrication de médicaments et les médicaments les comprenant (revendications 28-34 et 54-60),
- b) la mise en évidence *in vivo* de l'effet de ces dérivés sur les récepteurs H₃ de l'histamine par mesure des variations du taux de télé-méthylhistamine (revendication 61), et
- c) la mise en évidence *in vivo* de l'effet de ces dérivés sur les récepteurs H₃ de l'histamine par mesure de l'extravasation plasmatique induite dans les organes périphérique du rat (revendications 62-64).

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 96/00432

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9314070	22-07-93	FR-A- 2686084	16-07-93
		CA-A- 2105867	11-07-93
		EP-A- 0597088	18-05-94
		JP-T- 6506003	07-07-94

WO-A-9506037	02-03-95	AU-B- 7823894	21-03-95
		NL-A- 9302045	16-03-95

WO-A-9312107	24-06-93	AT-T- 140223	15-07-96
		AU-B- 665604	11-01-96
		AU-B- 3275893	19-07-93
		CA-A- 2126086	24-06-93
		DE-D- 69212164	14-08-96
		EP-A- 0619818	19-10-94
		JP-B- 7121938	25-12-95
		JP-T- 6511252	15-12-94
		NZ-A- 246434	27-02-96
		ZA-A- 9209785	21-06-93

WO-A-9312108	24-06-93	AT-T- 141269	15-08-96
		AU-B- 671092	15-08-96
		AU-B- 3277393	19-07-93
		CA-A- 2129679	24-06-93
		EP-A- 0618913	12-10-94
		JP-B- 7121939	25-12-95
		JP-T- 6511009	08-12-94
		NZ-A- 246441	27-02-96
		US-A- 5463074	31-10-95
		ZA-A- 9209788	22-06-93

EP-A-194984	17-09-86	LU-A- 85747	04-08-86
		AU-B- 597239	31-05-90
		AU-B- 5269686	31-07-86
		CA-A- 1273942	11-09-90
		JP-A- 61176571	08-08-86
		US-A- 4738979	19-04-88

EP-A-58047	18-08-82	GB-A- 2092569	18-08-82
		AT-T- 10192	15-11-84
		AU-B- 552322	29-05-86

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No
PCT/FR 96/00432

Document brevet cité au rapport de recherche	¹⁾ Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-58047		AU-B- 8014482	12-08-82
		CA-A- 1176259	16-10-84
		JP-C- 1635140	20-01-92
		JP-B- 2061458	20-12-90
		JP-A- 57149273	14-09-82
		SU-A- 1162372	15-06-85
		US-A- 4514412	30-04-85
		US-E- RE32400	14-04-87

EP-A-34474	26-08-81	GB-A- 2069481	26-08-81
		AT-T- 4709	15-10-83
		AT-T- 2322	15-02-83
		AU-B- 528275	21-04-83
		AU-B- 6716381	20-08-81
		AU-B- 537028	31-05-84
		AU-B- 6716481	20-08-81
		CA-A- 1160238	10-01-84
		CA-A- 1167454	15-05-84
		EP-A- 0034473	26-08-81
		JP-C- 1626344	28-11-91
		JP-B- 2049308	29-10-90
		JP-A- 56128768	08-10-81
		JP-C- 1592848	14-12-90
		JP-B- 2015538	12-04-90
		JP-A- 56128767	08-10-81
		SU-A- 1074404	15-02-84
		US-A- 4333947	08-06-82
		US-A- 4568686	04-02-86
		US-A- 4684659	04-08-87
